

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA



TESIS DOCTORAL

Aplicación clínica de la anestesia total intravenosa en perros

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rocío Bustamante Domínguez

DIRECTORES

Ignacio Álvarez Gómez de Segura

Delia Aguado Domínguez

Susana Canfrán Arrabé

© Rocío Bustamante Domínguez, 2020

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL



TESIS DOCTORAL

Aplicación clínica de la anestesia total intravenosa en perros

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR/A

PRESENTADA POR

Rocío Bustamante Domínguez

DIRECTORES:

Ignacio Álvarez Gómez de Segura

Delia Aguado Domínguez

Susana Canfrán Arrabé

Madrid, 2020

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería dedicar unas palabras de agradecimiento a todas las personas que de alguna u otra forma han participado en este proyecto.

A Ignacio Álvarez Gómez de Segura, por haber confiado en mí, por haberme enseñado a ver y cuidar los detalles, por tu dedicación y seguimiento desde que entré como alumna colaboradora en el Servicio.

A Susana Canfrán Arrabé, por tu ayuda y orientación dentro y fuera del trabajo, por haber despertado parte de esta motivación por la anestesiología, por hacerme mirar más allá siempre.

A Delia Aguado Domínguez, por tu forma de hacer las cosas con cariño y dedicación, por las sobremesas de charlas motivacionales, las mudanzas, por las comidas en Garganta excusadas en rutas por la Sierra, por contagiarme siempre la ilusión por hacer cosas. Y también a Sultán y Rufo, por haberme dejado ser su tita perruna y haberles podido dar una parte del cariño que ellos me devolvían multiplicado por cien, además de su buena disposición siempre para que aprendiéramos anatomía, ecografía, patología...

A mis padres, Charo y Manolo, por darme todo, por alentarme siempre a ser mejor en el trabajo y como persona, por vuestro apoyo y amor incondicional. Y por enseñarme que hay que reírse también hasta de uno mismo. A mi hermano, por aguantar mi mal humor y mis agobios, por enseñarme a ir por aquello que quieres, a estar siempre en movimiento, y por enseñarme que siempre vale la pena descubrir aquello que está por llegar. A mis abuelas, quienes no pudieron verme alcanzar este objetivo, gracias por vuestro amor, vuestros besos sonoros, vuestros pucheros y habichuelas.

Un agradecimiento muy especial a Paula, con quien comencé como alumna colaboradora en Anestesia y luego continué como becarias del Servicio. Gracias por todos los momentos que hemos pasado codo con codo en el quirófano, en los diferentes estudios, en las sobremesas; por tus risas contagiosas, por demostrar tu gran calidad humana y cuidarnos a todos un poco; por enseñarnos cómo aprovechar bien cualquier cosa que pueda sumergirse en una taza de café o colacao. Has sido y eres la mejor compañera de trabajo, amiga, aliada y petolli que alguien podría desear.

A Virginia, mi R1 y compañera de tesis. Juntas hemos vivido este, a veces largo, camino con las mañanas a las 8 para firmar consentimientos, los inviernos polares y veranos sofocantes en el cuqui-despacho, las pizzas por fin de estudio, las discusiones sobre estadística, los congresos de la SEAAV juntando horas de sueño como podíamos, las “rampas ascendentes”, y los días de salir a las tantas calculando cuántas horas estaríamos fuera del despacho.

A todo el equipo de Anestesiología de pequeños animales del HCVC, y a todos los residentes y alumnos con quien he compartido horas de quirófano, duros madrugones de seminarios, congresos y desvaríos varios. A Rafa, por hacer sencillo lo complicado, por sorprenderme siempre con la magia de la fotografía. A Óscar, porque tu buen humor y tu buena disposición siempre alegran las mañanas.

A Iago, Lucía, Álex, Carlos, Katia, Marzia, Patry, Richi y Víctor por vuestra disposición y ayuda siempre. A Mario, por enseñarme no sólo de Anestesia, sino de gestión vital en general, y por aguantar las epidurales y que no pudiera practicar con el ecógrafo. A Gustavo, por tu capacidad de ayudar a los demás, y tu paciencia para enseñar. Al equipo de cirugía, sin cuya paciencia y colaboración no habría sido posible. Al resto de compañeros del HCVC, porque de algún modo u otro me habéis aguantado y ayudado en diferentes fases de este proyecto.

Al equipo de Anestesia de los hospitales de Glasgow y, especialmente, Cambridge, que me ayudaron a confiar un poco más en mis capacidades, y a adorar la merienda inglesa. A Sarah Boveri, por no dejarme opción a no hacer cosas de las que creía que no era capaz.

A mis amigos de la Facultad y el Título Propio de Anestesia, por estar ahí y animarme con la tesis.

Y a Myko, que es la prueba de que las cosas siempre pueden cambiar, y también de que a partir de las nueve de la noche es posible seguir teniendo fuerzas para lo que sea.

¡¡Muchas gracias a todos!!

ABREVIATURAS

Abreviaturas empleadas en el texto

AAAVRA	Asociación de Anestesia y Analgesia Veterinaria de la República Argentina
ACVAA	Colegio Americano de Anestesia y Analgesia Veterinaria (<i>American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia</i>)
ASA	Sociedad Americana de Anestesiólogos (<i>American Society of Anesthesiologists</i>)
ATV	Asistente Técnico Veterinario
BIS	Índice biespectral (<i>Bispectral Index</i>)
CMAAV	Colegio Mexicano de Anestesiología y Analgesia Veterinaria
CO₂	Dióxido de carbono
CIP450	Enzimas del complejo Citocromo P450
ECG	Electrocardiograma
ECVAA	Colegio Europeo de Anestesia y Analgesia Veterinaria (<i>European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia</i>)
EtIso	Concentración espirada de Isoflurano (<i>End Tidal Isoflurane Concentration</i>)
FC	Frecuencia cardíaca
FR	Frecuencia respiratoria
GABA	Ácido Gamma Aminobutírico (<i>Gamma Aminobutyric Acid</i>)
HCVC	Hospital Clínico Veterinario Complutense
IC	Intervalo de confianza
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
Lpm	Latidos por minuto
mmHg	Milímetros de Mercurio
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OR	Odds Ratio
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
Pe´CO₂	Concentración espirada de dióxido de carbono
PIVA	Anestesia parcial intravenosa (<i>Partial Intravenous Anaesthesia</i>)

Ppm	Partes por millón
RL	Ringer Lactato
Rpm	Respiraciones por minuto
SAVECH	Sociedad de Anestesiología Veterinaria de Chile
SEAAV	Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria
SNC	Sistema nervioso central
SpO₂	Saturación de oxígeno de la hemoglobina
TCI	Infusión controlada por objetivos (<i>Target Controlled Infusion</i>)
TIVA	Anestesia total intravenosa (<i>Total Intravenous Anaesthesia</i>)
TTA	Adelantamiento de la Tuberosidad Tibial (<i>Tibial Tuberosity Advancement</i>)
VC	Volumen corriente

ÍNDICE

Índice

AGRADECIMIENTOS	I
ABREVIATURAS.....	V
ÍNDICE	IX
1. Resumen.....	1
2. Summary	7
3. Introducción	13
3.1. Anestesia general	15
3.2. Desarrollo histórico de las técnicas de mantenimiento anestésico	17
3.3. Comparación entre anestesia inhalatoria y TIVA.....	21
4. Fármacos empleados en TIVA.....	31
4.1. Características del propofol	33
4.1.1. Características farmacocinéticas.....	34
4.1.2. Efectos clínicos	36
4.1.2.1. Efecto hipnótico.....	36
4.1.2.2. Efecto cardiovascular.....	36
4.1.2.3. Efecto respiratorio.....	37
4.1.3. Uso de la TIVA de propofol en la especie canina	37
4.2. Características de la alfaxalona.....	39
4.2.1. Características farmacocinéticas.....	40
4.2.2. Efectos clínicos	41
	XI

4.2.2.1. Efecto hipnótico	41
4.2.2.2. Efecto cardiovascular.....	41
4.2.2.3. Efecto respiratorio.....	41
4.2.3. Uso de la TIVA de alfaxalona en la especie canina.....	42
4.3. Características de la ketamina.....	43
4.3.1. Características farmacocinéticas	44
4.3.2. Efectos clínicos	44
4.3.2.1. Efecto hipnótico	44
4.3.2.2. Efecto cardiovascular.....	45
4.3.2.3. Efecto respiratorio.....	45
4.3.3. Uso de infusión continua de ketamina en la especie canina	45
4.4. Características de la dexmedetomidina.....	46
4.4.1. Características farmacocinéticas	46
4.4.2. Efectos clínicos	47
4.4.2.1. Efecto hipnótico	47
4.4.2.2. Efecto cardiovascular.....	47
4.4.2.3. Efecto respiratorio.....	47
4.4.3. Uso de infusión continua de dexmedetomidina en la especie canina	48
4.5. Características del midazolam	49
4.5.1. Características farmacocinéticas	49
4.5.2. Efectos clínicos	50
4.5.2.1. Efecto hipnótico	50

4.5.2.2. Efecto cardiovascular.....	51
4.5.2.3. Efecto respiratorio.....	51
4.5.3. Uso de infusión continua de midazolam en la especie canina	51
5. Hipótesis y Objetivos	53
6. Material y Métodos	59
6.1. Ensayos clínicos.....	61
6.1.1. Animales	61
6.1.2. Diseño experimental	63
6.1.2.1. Grupos de tratamiento.....	64
6.1.3. Protocolo anestésico.....	64
6.1.3.1. Premedicación anestésica	64
6.1.3.2. Inducción anestésica	65
6.2.3.3. Mantenimiento anestésico.....	67
6.2.3.4. Recuperación anestésica	76
6.2.4. Análisis estadístico.....	80
6.2. Encuesta sobre actitudes de los veterinarios frente al uso de TIVA.....	82
6.2.1. Elaboración del cuestionario.....	82
6.2.2. Población objetivo y difusión de la encuesta.....	84
6.2.3. Análisis estadístico.....	85
7. Resultados	87
7.1. Ensayo clínico 1: efectos clínicos de la TIVA de propofol comparada con anestesia inhalatoria.....	89

7.2. Ensayo clínico 2: efectos clínicos de la infusión continua de ketamina o dexmedetomidina combinada con TIVA de propofol	93
7.3. Ensayo clínico 3: efectos clínicos de la infusión continua de ketamina o midazolam combinada con TIVA de alfaxalona	100
7.4. Encuesta sobre actitudes de los veterinarios frente al uso de TIVA.....	108
8. Discusión.....	117
8.1. Plano anestésico y dosis empleada.....	119
8.2. Impacto cardiovascular	128
8.3. Depresión respiratoria	133
8.4. Otros hallazgos.....	137
8.5. Recuperación anestésica	138
8.6. Actitudes de los veterinarios frente al uso de TIVA.....	146
9. Conclusiones	153
10. Conclusions.....	157
BIBLIOGRAFÍA	161
ANEXOS	XV
Anexo 1. Escala para valoración de la sedación.....	XVII
Anexo 2. Escalas para valoración de la calidad de recuperación anestésica. ...	XVIII
Anexo 3. Diagramas de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.....	XX
Anexo 4. Cuestionario sobre aplicación de TIVA.....	XXIII
Anexo 5. Publicaciones y trabajos en fase de revisión	XXIX

1. Resumen

La anestesia total intravenosa (TIVA), consistente en la inducción y mantenimiento anestésicos mediante fármacos administrados por vía intravenosa (IV), ofrece ventajas respecto a la anestesia inhalatoria, tales como un mejor mantenimiento de la presión arterial (PA), una recuperación adecuada y una menor contaminación del ambiente de quirófano y de la atmósfera. Sin embargo, su utilización en medicina veterinaria es inferior a la anestesia inhalatoria, considerada como la técnica estándar de mantenimiento anestésico. Aunque existen diversos estudios que evalúan el impacto cardiorrespiratorio y la calidad de recuperación de la TIVA de propofol en comparación con la anestesia inhalatoria con isoflurano, o bien la utilización de la TIVA de alfaxalona en diversos procedimientos quirúrgicos, no se han comparado ambas técnicas al emplear una dosis reducida de estos fármacos, como puede lograrse al emplear técnicas de anestesia locorregional o mediante la adición de fármacos adyuvantes con efecto hipnótico o analgésico. Nuestra hipótesis fue que la TIVA con propofol mantendría valores de PA más elevados que la anestesia inhalatoria en perros sometidos a procedimientos ortopédicos y anestesiados con anestesia epidural al emplear una dosis reducida de propofol e isoflurano, y que la administración de infusiones continuas IV a dosis constantes de ketamina, dexmedetomidina o midazolam durante protocolos de TIVA con propofol o alfaxalona permitiría reducir la dosis media de infusión continua de estos fármacos, y disminuir posiblemente su efecto depresor respiratorio dependiente de la dosis. Por tanto, los objetivos clínicos del proyecto de Tesis Doctoral fueron comparar los efectos cardiorrespiratorios y la calidad de recuperación en perros anestesiados con isoflurano o TIVA de propofol y anestesia epidural. Además, se quiso determinar el efecto reductor de infusiones continuas de ketamina, dexmedetomidina o midazolam en la dosis de infusión continua de propofol o alfaxalona en perros sometidos a procedimientos clínicos. Además, se planteó realizar una encuesta para conocer la percepción de los

veterinarios con interés en anestesiología frente al empleo de TIVA, y evidenciar posibles aspectos de la TIVA que conllevaran un menor uso de esta técnica.

Para determinar los efectos cardiorrespiratorios, la reducción de la dosis de infusión continua del anestésico principal, y la calidad de recuperación, se han anestesiado 123 pacientes clínicos de la especie canina, que acudieron al Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC) para ser sometidos a cirugía ortopédica o a procedimientos odontológicos. Todos los perros fueron premedicados, se indujeron a la anestesia general y se realizó el mantenimiento anestésico con anestesia inhalatoria con isoflurano o TIVA de propofol o alfaxalona, estableciendo una profundidad de plano anestésico quirúrgico superficial-medio. Según el tipo de procedimiento quirúrgico, se llevaron a cabo técnicas de anestesia locorregional (epidural lumbosacra o bloqueo de ramas nerviosas de la cabeza) antes del inicio de la cirugía. Para determinar el efecto de los fármacos adyuvantes sobre la dosis de infusión continua de propofol o alfaxalona, se administraron infusiones continuas de dexmedetomidina o ketamina (combinadas con propofol) y de ketamina o midazolam (combinadas con alfaxalona) y se ajustó la dosis de infusión continua de propofol o alfaxalona para mantener un plano anestésico adecuado. En todos los pacientes se monitorizaron las variables fisiológicas. Una vez finalizados los procedimientos quirúrgicos se procedió a la recuperación del paciente, evaluando la calidad y duración de la misma. Para conocer la actitud de los veterinarios respecto al uso de TIVA en medicina veterinaria se desarrolló un cuestionario *online* anónimo y voluntario que se envió a veterinarios hispanohablantes con interés en el área de anestesia veterinaria, en el que se preguntaba por el uso de TIVA en su actividad clínica, los beneficios observados al emplear dicha técnica, el grado de acuerdo con diferentes afirmaciones sobre la TIVA y el grado de preferencia por otras opciones de mantenimiento anestésico ante una posible falta de disponibilidad de isoflurano.

En perros sometidos a procedimientos ortopédicos de extremidad posterior, que recibieron anestesia epidural, la TIVA con propofol mantiene valores más altos de PA que la anestesia inhalatoria con isoflurano, aunque produce una mayor depresión respiratoria. Asimismo, la adición de ketamina o dexmedetomidina a una TIVA de propofol no permite disminuir la dosis de infusión continua de propofol en estos pacientes, aunque la combinación con ketamina aumenta la depresión respiratoria, sin efectos notables sobre la recuperación anestésica. En pacientes sometidos a procedimientos odontológicos, la adición de midazolam, aunque no de ketamina, permite disminuir la dosis de infusión continua de alfaxalona, sin efectos cardiorrespiratorios clínicamente relevantes. Sin embargo, la TIVA de alfaxalona da lugar a recuperaciones anestésicas de mala calidad, caracterizadas por la presencia de mioclonías, vocalizaciones y pedaleos de larga duración tras la extubación, que no mejoran en combinación con ketamina ni midazolam durante el mantenimiento anestésico.

La TIVA es una opción valorada en anestesia veterinaria y, en general, se considera como una opción tan adecuada como la anestesia inhalatoria. Sin embargo, la falta de familiaridad con el uso de la técnica limita la frecuencia de uso, así como los beneficios percibidos. Un mayor uso de la técnica se relaciona también con una limitación a las posibles barreras técnicas para su utilización como un mayor coste, o una mayor dificultad de la técnica o del equipamiento. Sin embargo, la mayoría de los encuestados prefieren un método alternativo de anestesia inhalatoria.

En conclusión, el presente trabajo indica que la TIVA de propofol mantiene valores de PA más elevados que la anestesia inhalatoria, aunque se asocia a una mayor incidencia de depresión respiratoria. La administración de ketamina o dexmedetomidina no permite disminuir los requerimientos de propofol ni aporta ninguna ventaja clínica adicional sobre los parámetros cardiorrespiratorios ni la calidad de recuperación. La

recuperación anestésica tras TIVA de propofol parece ser de buena calidad y similar a la anestesia inhalatoria, mientras que la recuperación anestésica tras TIVA de alfaxalona es de calidad pobre, lo que puede limitar su utilización clínica para el mantenimiento anestésico en la especie canina. La administración de midazolam, aunque no de ketamina, permite reducir los requerimientos anestésicos de alfaxalona, aunque no aportan ventajas clínicas adicionales sobre los parámetros cardiorrespiratorios ni la calidad de recuperación. La utilización de TIVA es una técnica extendida entre los veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia, aunque no es la alternativa de elección al uso de isoflurano. Un mayor uso de la técnica se relaciona con una mayor percepción de su facilidad de utilización, así como con una menor percepción de las posibles barreras técnicas, como un mayor coste, o una mayor dificultad de la técnica o del equipamiento para TIVA.

2. Summary

Total intravenous anaesthesia (TIVA) is an anaesthetic maintenance technique where induction and maintenance of anaesthesia are achieved solely by intravenous (IV) drugs. It offers advantages compared to inhalational anaesthesia, such as a better maintenance of arterial blood pressures, better recovery quality and reduced atmospheric and theatre pollution. Usage of TIVA in veterinary medicine is thought to be less common than inhalational anaesthesia, considered as the standard technique to provide general anaesthesia. There are several studies that evaluate the cardiorespiratory effects and recovery characteristics of propofol TIVA compared to inhalational anaesthesia in dogs, as well as the clinical use of alfaxalone TIVA. However, to the best of the authors' knowledge there are no studies that evaluate both anaesthetic techniques when reduced doses of anaesthetic agents are used by adding locoregional analgesic techniques or adjuvant drugs infusions to enhance its hypnotic or analgesic effects. Moreover, there are no reports actually assessing use of TIVA in dogs, as well the veterinarians' attitudes towards TIVA. Our hypothesis was that propofol TIVA would maintain better arterial blood pressure than inhalational anaesthesia in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia. Besides, constant rate infusions administration of adjuvant drugs during propofol or alfaxalone TIVA would reduce anaesthetic requirements thus potentially reducing respiratory depression. Therefore, the clinical objectives of this project were to compare the cardiopulmonary effects and recovery quality in dogs anaesthetized with isoflurane or propofol TIVA receiving epidural anaesthesia, and to determine the propofol or alfaxalone sparing effects of ketamine, dexmedetomidine or midazolam constant rate infusions in dogs undergoing clinical procedures. Besides, it was proposed to investigate the attitudes of veterinarians interested in anaesthesia towards use of TIVA and the possible factors related to a lower frequency of use of TIVA compared to inhalational anaesthesia.

A total of 123 patients referred to the Complutense Veterinary Teaching Hospital and scheduled for orthopaedic surgery or dental procedures were anaesthetized to determine the cardiorespiratory effects, principal anaesthetic agent sparing effect and recovery quality after TIVA combined or not with adjuvant drugs. All dogs were premedicated, and general anaesthesia was induced and maintained with isoflurane or propofol or alfaxalone TIVA. The anaesthetic doses were adjusted to maintain a surgical light-medium anaesthetic plane. According to the clinical procedure performed, locoregional analgesic techniques were performed before surgery, such as lumbosacral epidural analgesia for orthopaedic surgery or anaesthetic blockades of the nerve branches of the head for dental procedures. To determine the clinical reduction in the propofol or alfaxalone infusion rate, dexmedetomidine or ketamine (combined with propofol) and ketamine or midazolam (combined with alfaxalone) infusions were administered, and propofol or alfaxalone infusion rate were adjusted to maintain an adequate anaesthetic plane. All patients were continuously monitored during the anaesthetic procedure. Once surgical procedures finalized, patients were recovered from general anaesthesia and recovery quality and duration were both evaluated.

To determine the attitudes of Spanish-speaking veterinary anaesthetists towards the use of TIVA, an anonymous and voluntary web-based questionnaire was sent to Spanish-speaking veterinarians interested in veterinary anaesthesia. This questionnaire comprised questions about use of TIVA, perceived advantages of the technique, degree or agreement with different statements about TIVA compared to inhalational anaesthesia and preferred alternative to isoflurane to provide general anaesthesia in dogs.

In combination with epidural anaesthesia, propofol TIVA maintains higher arterial blood pressures in healthy dogs undergoing orthopaedic surgery. Nevertheless, propofol TIVA is associated with increased respiratory depression. Ketamine or

dexmedetomidine infusions, at the studied doses, do not reduce propofol TIVA requirements nor provide additional clinical advantages during recovery in dogs undergoing orthopaedic surgery with epidural anaesthesia. Besides, ketamine and propofol combination increase respiratory depression. Midazolam, but not ketamine, reduce the alfaxalone infusion rate and maintained cardiovascular stability. However, recovery quality after alfaxalone TIVA remains unacceptable irrespective of its combination with ketamine or midazolam. Recovery after alfaxalone TIVA is characterized by a higher incidence of long-lasting myoclonus, vocalizations and paddling after extubation.

Total intravenous anaesthesia remains a valuable option for veterinary anaesthesia although the lack of familiarity with this technique not only limits its use but also the perceived benefits. An increased TIVA usage not only may increase the perceived ease of use but also may limit potential technical barriers such as higher cost or increased technique or equipment difficulties of TIVA. However, most veterinary anaesthetists preferred an alternative method of inhalational anaesthesia.

In conclusion, results obtained indicate that propofol TIVA maintains higher arterial blood pressures but greater respiratory depression than inhalational anaesthesia. Adjuvant drugs administration do not reduce propofol requirements nor provide additional clinical advantage in terms of cardiorespiratory effects or recovery quality. Recovery quality after propofol TIVA seems to be of good quality and similar to inhalational anaesthesia, while the poor recovery observed after alfaxalone TIVA may limit its clinical application in canine patients. Midazolam, but not ketamine, reduces alfaxalone requirement with no additional clinical advantages in terms of cardiorespiratory effects or recovery quality. The use of TIVA is widespread among Spanish-speaking veterinarians interested in anaesthesia. Although TIVA is not the

preferred alternative to provide general anaesthesia, it is considered as good as inhalational anaesthesia. An increased TIVA usage not only may increase the perceived ease of use but also may limit potential technical barriers such as a higher cost or increased technique or equipment difficulties of TIVA.

3. Introducción

3.1. Anestesia general

El término anestesia proviene del griego *anaesthesia* que significa insensibilidad. La anestesia produce inhibición de la actividad del tejido nervioso a nivel local, regional o central, produciendo en este último caso anestesia general. El objetivo de la anestesia general en veterinaria es producir un estado reversible de pérdida de conocimiento y sensibilidad en el paciente, y se sustenta en tres pilares fundamentales, que son inconsciencia o hipnosis, analgesia y relajación muscular (Muir y Hubbell, 2012). Además, es deseable que se produzcan estabilidad hemodinámica y respiratoria (Antognini y Berg, 1995).

La anestesia general en veterinaria consta generalmente de cuatro fases diferenciadas, que son premedicación, inducción, mantenimiento y recuperación anestésicas (Muir y Hubbell, 2012). En primer lugar, la premedicación consiste en la administración de una combinación de fármacos, normalmente sedantes y/o analgésicos cuyo fin es proporcionar un estado de tranquilización y ansiólisis que permita el manejo del paciente, reduciendo su estrés, aunque manteniendo la consciencia. A continuación, se lleva a cabo la inducción anestésica mediante fármacos hipnóticos, para provocar un estado de hipnosis con depresión moderada del Sistema Nervioso Central (SNC) mantenido en el tiempo (mantenimiento anestésico). El cese de la administración de los fármacos administrados durante el mantenimiento anestésico y la metabolización y/o eliminación de estos permite que el paciente recupere la consciencia (recuperación anestésica).

El mantenimiento anestésico puede llevarse a cabo mediante diferentes técnicas anestésicas, que son la anestesia inhalatoria, la anestesia parcial intravenosa o PIVA (del inglés, *Partial Intravenous Anaesthesia*) y la anestesia total intravenosa o TIVA (del

inglés, *Total Intravenous Anaesthesia*). El mantenimiento con anestesia inhalatoria se lleva a cabo mediante la administración por vía pulmonar de fármacos anestésicos volátiles, como isoflurano o sevoflurano, vehiculados en un gas motriz como aire medicinal suplementado con oxígeno, y administrados mediante un circuito anestésico al paciente previamente intubado (Tranquilli y Grimm, 2015). Dichos gases anestésicos son absorbidos por vía pulmonar y alcanzan concentraciones cerebrales para mantener un estado de anestesia general. Por su parte, el mantenimiento con anestesia IV consiste en la administración parcial o exclusiva de fármacos anestésicos por vía IV, que al ser vehiculados por la sangre permiten alcanzar concentraciones efectivas en el SNC para mantener al paciente anestesiado. La TIVA se define, por tanto, como la inducción y mantenimiento anestésicos mediante la utilización de fármacos anestésicos administrados únicamente por vía IV (Morgan y Legge, 1989), y constituye una alternativa a la anestesia inhalatoria en medicina veterinaria (Morgan, 1983).

El mantenimiento anestésico mediante fármacos anestésicos IV puede realizarse mediante la administración repetida de bolos o mediante una infusión continua del fármaco. El inconveniente de la administración en bolos es la variación de la concentración plasmática del fármaco, normalmente por su distribución y metabolismo, dando lugar a un efecto pico inicial con mayor concentración plasmática que puede producir más efectos adversos, seguido de un efecto valle en el que disminuye la concentración plasmática del fármaco y se produce una falta de efecto (Figura 1). Así, la administración mediante infusión continua permite el mantenimiento de concentraciones plasmáticas estables, con menor oscilación de los efectos anestésicos y adversos, principalmente hemodinámicos y respiratorios, lo que aumenta la seguridad de la técnica (Fragen, 1991; Kästner, 2016).

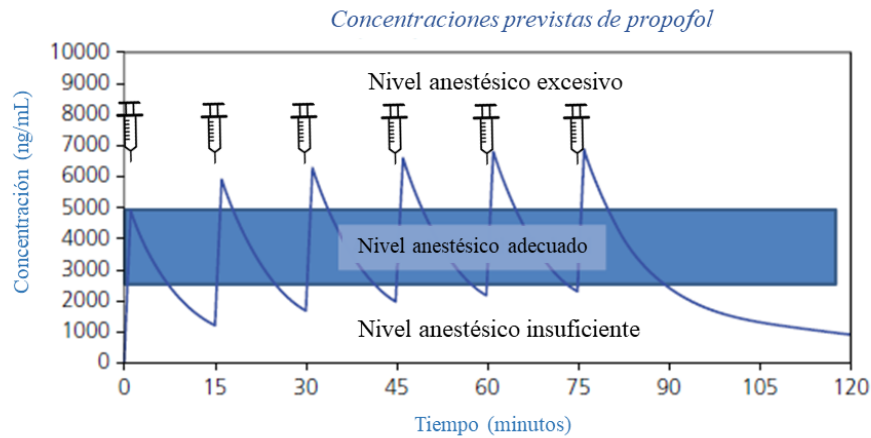


Figura 1. Simulación de la concentración plasmática de propofol (ng/mL) prevista tras administraciones repetidas de bolos de propofol (4 mg/kg) cada 15 minutos en perros. Modificado de Whitem y cols. (2015). La franja coloreada en azul representa la concentración plasmática deseada. La jeringa representa la administración de un bolo de propofol.

3.2. Desarrollo histórico de las técnicas de mantenimiento anestésico

El inicio de la anestesia IV puede situarse en el siglo XIX, cuando Pierre-Cyprien Oré describió en 1872 la utilización de hidrato de cloral vía IV en la Sociedad de Anestesiología de París (Oré, 1875). Sin embargo, la popularidad de esta iniciativa fue limitada debido a la alta mortalidad derivada del uso de este agente (Sear, 2017). Por aquella época, los anestésicos volátiles desarrollados, como dietiléter y cloroformo, dominaban el campo de la anestesiología (Roberts y Jagdish, 2016). Posteriormente, el desarrollo histórico de la TIVA y su implantación como técnica de mantenimiento anestésico han estado ligados a la disponibilidad de fármacos con propiedades favorables y al conocimiento necesario para aprovechar al máximo sus efectos clínicos. Así, existen diversas referencias a la utilización de diferentes compuestos por vía IV como el hedonal a principios del siglo XX (Page, 1912), que ganó cierta popularidad, pero la falta de familiaridad con su uso y algunos inconvenientes logísticos en su administración hicieron

que no fuera atractivo para su utilización rutinaria (Roberts y Jagdish, 2016). La necesidad de anestesiarse pacientes en procedimientos que involucraban la cabeza y el cuello y en los que la utilización de anestesia inhalatoria mediante mascarilla resultaba difícil, puesto que no se habían desarrollado los tubos endotraqueales, hizo que continuasen las investigaciones sobre el uso de diversos compuestos por vía IV para producir anestesia como éter, cloroformo, paraldehído o etanol (Cardot y Laugier, 1922; Noel y Souttar, 1913; Roberts y Jagdish, 2016; Watson, 1916), aunque ninguno consiguió suficiente popularidad clínica. Mientras tanto, el uso de éter y cloroformo por vía inhalatoria darían paso al uso de halotano, metoxiflurano y, posteriormente, isoflurano en la segunda mitad del siglo XX (Smith y White, 1998; Steffey, 1995).

Con la síntesis de los primeros compuestos derivados del ácido barbitúrico y la primera utilización clínica en 1921 de uno de ellos para llevar a cabo una inducción anestésica, una mezcla de sales barbitúricas conocida como *Somnifen*[®], se abrió un nuevo camino para la anestesia intravenosa, aunque aún carecía de una aceptación total dada la baja solubilidad de estos compuestos (Dundee y McIlroy, 1982). La aceptación de la anestesia intravenosa fue creciendo, tal como se ha documentado con el uso de hexobarbital en Europa o amobarbital en Norteamérica, y la posterior utilización de tiopental. Este fármaco reemplazó la utilización de otros barbitúricos para la inducción anestésica, por presentar unas características clínicas más favorables, tales como una inducción más suave, menor agitación, menor incidencia de hipotensión y recuperación más rápida (Adams, 1944; Jarman y Lawrence Abel, 1936). Sin embargo, cuando estos agentes se utilizaban como único agente anestésico en personas, las altas dosis necesarias para producir anestesia general podían dar lugar a una excesiva depresión cardiovascular que desembocara en parada cardíaca. Este hecho, producido durante las intervenciones médicas realizadas en la Segunda Guerra Mundial, llevó a FJ Halford a enunciar que “la

anestesia intravenosa constituía un método ideal de eutanasia”, aunque se conoce que la falta de asistencia médica, de material y el estado de los pacientes eran las condiciones predisponentes a una mayor mortalidad al emplear este fármaco por personas poco experimentadas (Bennetts, 1995; Halford, 1943). El tiopental fue un fármaco que se utilizó tanto en medicina humana como veterinaria, especialmente para la inducción anestésica y procedimientos de corta duración (Muir y cols., 2007), debido a que su bajo volumen de distribución y semivida de eliminación prolongada produce acumulación en el organismo, lo que hace que su uso no sea adecuado para el mantenimiento anestésico en procedimientos quirúrgicos prolongados (Morgan, 1983; Smith y White, 1998). Otro factor que contribuyó a la desaparición del tiopental como anestésico en medicina humana fue su uso como inyección letal en el sistema penitenciario estadounidense (Roberts y Jagdish, 2016). Este fármaco dominó el campo de anestesiología humana durante 50 años, desde la década de 1930 hasta la introducción del propofol en 1980, aunque en medicina veterinaria se ha seguido utilizando posteriormente para llevar a cabo la inducción anestésica (Muir y cols., 2007).

En la década de 1970, se pretendió estudiar nuevos anestésicos que tuvieran propiedades farmacocinéticas más favorables que el tiopental, que causaran una menor depresión cardiorrespiratoria y una mejor calidad de recuperación. Así, Ian Glen y su equipo sintetizaron en 1973 un compuesto que demostró ser un excelente inductor anestésico, aunque podía producir dolor a la inyección y reacciones anafilactoides (Glen y cols., 1979). Una reformulación de este compuesto inicial dio lugar al propofol, con un aclaramiento hepático aproximadamente 10 veces superior al del tiopental.

Un hecho a tener en cuenta de cara al desarrollo de la TIVA fue el conocimiento de los posibles efectos adversos de los fármacos anestésicos inhalatorios en la salud del personal expuesto de forma crónica a estos fármacos (Morgan, 1983), a raíz del estudio

realizado por Vaisman en 1967 (Vaisman, 1967). Esto propició, desde principios de la década de 1970, un rápido desarrollo de nuevas tecnologías y técnicas de infusión destinadas a la administración de fármacos anestésicos intravenosos. De forma paralela, se descubrieron y estudiaron nuevos agentes con propiedades anestésicas y características adecuadas para su uso en anestesia intravenosa, como ketamina (Corssen y Domino, 1966), alfaxalona/alfadolona (Child y cols., 1971) o etomidato (Janssen y cols., 1971). Sin embargo, ninguno de estos agentes demostró unas características completamente satisfactorias debido a la producción de alucinaciones en adultos por parte de la ketamina, la producción de reacciones anafilácticas por parte de la alfadolona o la supresión de la respuesta de estrés por parte del etomidato, por lo que la anestesia inhalatoria continuó dominando el campo de la anestesiología (Morgan, 1983).

El descubrimiento del propofol, junto con el estudio de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y la evidencia de la eficacia clínica y ventajas de este compuesto, aumentó la popularidad de la anestesia intravenosa (White, 1988), mientras que el estudio y desarrollo de sistemas de infusión endovenosa automatizados permitió el planteamiento de esta técnica como una posible alternativa a la anestesia inhalatoria (Miller, 1994). Así, la anestesia intravenosa se introdujo como una técnica rutinaria en medicina humana en la década de 1990 (Miller, 1994), utilizándose técnicas de sedación profunda intravenosa combinada con anestesia locorregional, así como TIVA en muchos procedimientos de tipo ambulatorio (Smith y cols., 1994). Desde entonces, se han publicado numerosos estudios sobre las ventajas de la TIVA sobre la anestesia inhalatoria en anestesiología humana, y su uso ha aumentado considerablemente (Goh y cols., 2019).

Aunque está descrito el uso de TIVA en medicina veterinaria, su utilización es muy inferior a la de la anestesia inhalatoria (Reed y cols., 2015). Algunos autores

describieron un incremento de la popularidad de esta técnica en medicina veterinaria gracias a la disponibilidad de fármacos anestésicos intravenosos con características adecuadas para su administración en infusión continua, así como a un mejor conocimiento en las diferentes especies de las propiedades farmacocinéticas de fármacos como el propofol y la alfaxalona (Marik, 2004; Musk y Flaherty, 2007). Algunos factores que podrían justificar un menor uso de TIVA en medicina veterinaria con respecto a la inhalatoria son una menor facilidad de uso, la baja disponibilidad de equipos de infusión automatizados, la dificultad de conocer cuál es la concentración real del fármaco en el organismo, o el mayor coste de los fármacos (Ilkiw, 1999; Shafer y Gambús, 1996; Waelbers y cols., 2009). Sin embargo, no existe ningún estudio que evalúe el grado de utilización de TIVA en comparación con la anestesia inhalatoria ni que evidencie los posibles factores asociados a la frecuencia de uso de ambas técnicas de mantenimiento anestésico en veterinaria.

3.3. Comparación entre anestesia inhalatoria y TIVA

Sistema cardiovascular:

En la especie canina, los anestésicos inhalatorios dan lugar a un efecto hipotensor dependiente de la dosis (Klide, 1976; Merin y cols., 1991), debido a la reducción de la resistencia vascular sistémica (Mutoh y cols., 1997), y a una disminución del volumen de eyección cardíaco, por disminución de la contractilidad miocárdica (Pagel y cols., 1991). Aunque la TIVA con propofol también puede producir un efecto de depresión cardiovascular, se ha señalado que la utilización de esta técnica disminuye el riesgo de hipotensión intraoperatoria en perros sanos (Iizuka y cols., 2013), manteniendo los valores de PA más elevados en comparación con la anestesia inhalatoria con isoflurano (Keegan y Greene, 1993).

Sistema respiratorio:

Aunque todos los anestésicos dan lugar a depresión respiratoria dependiendo de la dosis empleada, éste es el principal efecto secundario asociado a la utilización de TIVA en medicina veterinaria (Mama y cols., 2013; Suarez y cols., 2012). Por ello, se recomienda disponer de ventilación mecánica cuando se realizan estas técnicas en medicina veterinaria (Keegan y Greene, 1993), ya que la incidencia de hipoventilación o apnea suele ser elevada.

Otra ventaja de algunos anestésicos IV frente a los inhalatorios está relacionada con la interferencia que los últimos producen en los mecanismos de vasoconstricción pulmonar hipóxica. Este es un mecanismo regulador que tiene lugar cuando se detecta una baja presión parcial de oxígeno a nivel alveolar, produciéndose una vasoconstricción de las arteriolas pulmonares adyacentes. El objetivo de este mecanismo es dirigir la sangre hacia zonas pulmonares mejor ventiladas, a fin de mejorar el intercambio gaseoso (Shimoda y Laurie, 2014). Los fármacos anestésicos inhalatorios reducen este mecanismo, produciendo una menor oxigenación arterial y pudiendo dar lugar a situaciones de hipoxemia (Lennon y Murray, 1996), mientras que el uso de propofol en infusión continua mantiene el reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica en perros (Nakayama y Murray, 1999).

Metabolismo / recuperación:

Mientras que los anestésicos inhalatorios modernos como isoflurano y sevoflurano son eliminados principalmente por vía pulmonar con una metabolización muy reducida una vez cesa su administración, (Carpenter y cols., 1986), los fármacos administrados por vía IV deben sufrir un proceso de metabolización y eliminación mediante los cuales se reduzca su concentración en el SNC y permita la recuperación

anestésica del paciente. Ello puede dar lugar a que la recuperación tras una TIVA sea más prolongada que tras una anestesia inhalatoria. Sin embargo, incluso anestесias prolongadas con propofol en perros permiten una recuperación rápida y completa del paciente, puesto que este fármaco tiene escaso efecto acumulativo en esta especie (Nolan y Reid, 1993). En medicina humana, los resultados sobre la duración de la recuperación tras una infusión continua de propofol son controvertidos, puesto que algunos autores han señalado que la recuperación anestésica tras propofol es más rápida que tras anestesia inhalatoria con isoflurano y sevoflurano, mientras que otros indicaron una recuperación más rápida con sevoflurano (Godet y cols., 2001; Gupta y cols., 2004; Ozkose y cols., 2001). Algunos estudios realizados en medicina veterinaria en perros señalan que la duración de la recuperación anestésica es mayor tras una TIVA de propofol que tras la anestesia inhalatoria con isoflurano (Kuusela y cols., 2003; Tsai y cols., 2007).

Diversos estudios han señalado una mejor calidad de recuperación anestésica en personas tras una TIVA de propofol en comparación con la anestesia inhalatoria, con una menor incidencia de efectos excitatorios (Cohen y cols., 2003; Lee y cols., 2015), aunque otros estudios no han encontrado diferencias en este aspecto (Marshall y cols., 1992). Algunos estudios en perros también han señalado una calidad de recuperación anestésica mejor con menor incidencia de efectos excitatorios tras una TIVA (Caines y cols., 2014; Mama y cols., 2013; Tsai y cols., 2007), aunque las ventajas de esta técnica sobre la calidad de recuperación no se han establecido tan claramente en medicina veterinaria.

Otros efectos en el organismo:

El propofol produce una disminución del consumo metabólico de oxígeno, y del flujo sanguíneo cerebral, disminuyendo así la presión intracraneal (Artru y cols., 1992). Por esta razón, se recomienda el uso de una TIVA de propofol en la anestesia de pacientes con presión intracraneal elevada y en procedimientos de neuroanestesia (Caines y cols.,

2014; Chui y cols., 2014), siempre que se disponga de la posibilidad de realizar ventilación controlada para que un incremento de los valores de dióxido de carbono (CO₂) no empeore la situación del paciente. En cambio, los anestésicos inhalatorios y la vasodilatación que producen pueden dar lugar a un incremento de la presión intracraneal, perjudicial en estos pacientes. Además, aunque los anestésicos inhalatorios halogenados reducen el metabolismo cerebral, alteran la autorregulación del flujo cerebral, pudiendo producir cambios impredecibles en la presión intracraneal (Artru y cols., 1992).

La TIVA aporta aspectos beneficiosos en aquellos procedimientos en los que no es posible o deseable mantener la administración continua de fármacos anestésicos volátiles, debido por ejemplo a que la presencia del tubo endotraqueal y el circuito anestésico pueden interferir en ciertos momentos del procedimiento que se pretende llevar a cabo, como en el caso de broncoscopias, cirugía laríngea o faríngea. Este tipo de procedimientos suelen conllevar la necesidad de desconectar al paciente del circuito anestésico o incluso extubarlo y reintubarlo. El uso de anestesia inhalatoria en estos casos no permite mantener un plano anestésico estable, y conlleva además la contaminación del ambiente de quirófano debido a las frecuentes desconexiones del circuito anestésico (Beths, 2017), por lo que en estos casos puede ser recomendable la utilización de TIVA. Sin embargo, es necesario disponer de, al menos, un acceso venoso para la realización de TIVA y, una desconexión del sistema de infusión o extravasación de la vía producirá inestabilidad en el mantenimiento del plano anestésico como consecuencia de la disminución de la concentración plasmática del agente anestésico. No obstante, tales desconexiones son infrecuentes. Por otra parte, la disponibilidad de un acceso venoso en anestesiología veterinaria es un requisito para llevar a cabo el procedimiento anestésico y es una medida de seguridad del paciente.

En medicina humana, el uso de una TIVA de propofol se asocia a una menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios que la anestesia inhalatoria (Kumar y cols., 2014; Sneyd y cols., 1998), favoreciendo una recuperación rápida del paciente y una pronta alta hospitalaria, de especial relevancia en procedimientos ambulatorios. Así, el uso de una TIVA puede disminuir los costes indirectos asociados a una recuperación tardía en relación con tratamientos, personal dedicado a ello y número de readmisiones tras el procedimiento (Klavas y cols., 2018; Ozkose y cols., 2001). Aunque la presencia de náuseas postoperatorias es difícilmente evaluable en medicina veterinaria, ya que nuestros pacientes no tienen la capacidad de manifestar verbalmente la sensación de náusea, es posible que este efecto también ocurra y pueda atribuirse a él la presencia de inapetencia o anorexia observada en pequeños animales tras la anestesia general.

Además, el uso de anestésicos inhalatorios puede desencadenar hipertermia maligna (Visoiu y cols., 2014), aunque la incidencia en veterinaria es escasa y poco frecuente en la especie canina (Adami y cols., 2012). La hipertermia maligna es una complicación anestésica producida por una alteración genética en el metabolismo del calcio del músculo esquelético que conduce a contracción muscular generalizada, hipercapnia, hipertermia, acidosis metabólica, hiperkalemia y arritmias cardíacas, pudiendo desencadenar en la muerte del animal si no se trata. Esta consideración adquiere mayor importancia en medicina humana, donde los anestésicos IV pueden ser una opción más adecuada en pacientes con sospecha de hipertermia maligna (Brunson y Hogan, 2004).

Aplicación de las técnicas: dosis de anestésicos, requisitos y costes:

El rápido inicio de acción y la rápida recuperación, así como la facilidad en el control del plano anestésico han contribuido a que la anestesia inhalatoria se haya utilizado en mayor medida (Beths, 2017). Mientras que podemos conocer la

concentración espirada y, por tanto, una estimación de la concentración cerebral del anestésico inhalatorio y ajustar así la dosis administrada, no se dispone de un método sencillo y en tiempo real para conocer la concentración plasmática alcanzada de los fármacos anestésicos administrados por vía IV (Shafer y Gambús, 1996). En este sentido, se han desarrollado técnicas de infusión controlada por objetivos (de concentración de fármacos; TCI, del inglés, *Target Controlled Infusion*). Estos sistemas consisten en una jeringa acoplada a un ordenador que puede predecir la concentración plasmática esperada o prevista del fármaco mediante un algoritmo programado según sus características farmacocinéticas, y modificar la dosis de infusión para lograr una concentración objetivo (Levionnois, 2016). Para ello, es necesario disponer de modelos farmacocinéticos que permitan predecir dicha concentración en base a una ecuación que, no obstante, puede verse modificada por diferentes factores fisiopatológicos del paciente (Schraag, 2001). Actualmente, la posibilidad de emplear sistemas TCI en veterinaria se limita a propofol en perros (Beths y cols., 2001; Cattai y cols., 2019), aunque se está evaluando en gatos (Cattai y cols., 2016).

El uso de anestesia inhalatoria requiere disponer de un equipamiento específico que permita administrar dichos fármacos, como vaporizadores, circuito anestésico y fuente de gases (aire medicinal y oxígeno). Aunque la utilización de una TIVA también requiere de circuitos anestésicos y oxígeno, así como de equipamiento específico como bombas de infusión y sistemas de infusión, este equipamiento es más fácil de adquirir y transportar, lo que puede ser relevante en ciertas situaciones clínicas (Beths, 2017).

Un posible inconveniente de la TIVA es que requiere calcular el volumen de infusión necesario en función de la dosis utilizada y del peso del paciente. En cambio, el uso de anestesia inhalatoria podría considerarse más fácil, puesto que no es necesario calcular la dosis administrada a cada paciente sino simplemente emplear los datos

poblaciones de concentración alveolar mínima de la especie. En este sentido, en medicina humana se ha señalado que probablemente exista una mayor variación interindividual de los requerimientos de anestésicos IV que inhalatorios, de forma que el rango de dosis empleado cuando se emplea TIVA es más amplio, lo que podría dificultar la dosificación adecuada de los fármacos cuando se carece de experiencia clínica previa (Al-Rifai y Mulvey, 2016).

Una de las desventajas de la TIVA en anestesiología humana es la necesidad de cateterizar una vía venosa y el dolor a la inyección que produce el propofol (Lauder, 2015). También se ha descrito el dolor a la inyección con propofol en la especie canina (Michou y cols., 2012). Sin embargo, se considera necesaria la cateterización venosa en todos los procedimientos anestésicos en veterinaria y constituye una buena práctica clínica en términos de seguridad del paciente (Kästner, 2016). El uso de fármacos sedantes en la premedicación junto con la sujeción del paciente permite habitualmente la colocación de un catéter venoso, por lo que esto no es un inconveniente en medicina veterinaria.

Uno de los inconvenientes de la TIVA podría ser el mayor coste económico de esta técnica en comparación con la anestesia inhalatoria, especialmente en perros de gran tamaño o en procedimientos de larga duración (Waelbers y cols., 2009). Sin embargo, esta técnica puede ser económicamente razonable en función del protocolo utilizado (Waelbers y cols., 2009) y la forma de administración de los fármacos anestésicos, ya que la administración en bolos incrementaría el precio de la anestesia frente al uso de una infusión continua (Kästner, 2016).

Impacto medioambiental y laboral:

Los fármacos anestésicos halogenados clorofluorocarbonados como el halotano, isoflurano y sevoflurano pueden dañar la capa de ozono y contribuir al efecto invernadero (Irwin y cols., 2009; Ishizawa, 2011; Logan y Farmer, 1990). Aunque se conoce que el impacto de este tipo de agentes es reducido en comparación con otros gases, la situación medioambiental actual hace probable que la liberación de anestésicos volátiles a la atmósfera se limite considerablemente e incluso se prohíba en el año 2030 (Marx y cols., 2001; White y Shelton, 2019). Para reducir su efecto medioambiental es necesaria la recogida y procesado adecuados de los anestésicos inhalatorios en el ambiente hospitalario (Jones y West, 2019). De no realizarse, se produce la contaminación del ambiente de trabajo, que puede dar lugar a la existencia de concentraciones superiores a las recomendables por motivos de seguridad laboral. La exposición crónica a los anestésicos volátiles podría dar lugar a efectos cancerígenos, mutagénicos, teratogénicos, y de reducción de la fertilidad (Corbett, 1976; Corbett y cols., 1974; Schifilliti y cols., 2011; Vieira y cols., 1980). No obstante, los resultados de estos estudios son cuestionables debido a posibles sesgos y a la ausencia de control de otras variables que podrían influir en los resultados (Burm, 2003), como otros factores co-carcinogénicos no considerados (Ferstandig, 1978; Marx y cols., 2001). Aunque los anestésicos inhalatorios no están clasificados como carcinógenos en humanos, actualmente se trata de prevenir o eliminar la exposición a estos agentes por parte del personal potencialmente expuesto (Lucio y cols., 2018; Sharma y cols., 2019). Las situaciones en las que se puede producir una mayor exposición a los anestésicos inhalatorios son al realizar inducción anestésica con fármacos inhalatorios, al emplear tubos endotraqueales sin balón de neumotaponamiento, al emplear un elevado flujo de gas fresco, en las desconexiones del paciente del circuito anestésico y en la recuperación del paciente debido a la espiración de anestésico tras la

extubación (Lucio y cols., 2018). La utilización de TIVA eliminaría estos riesgos potenciales del ambiente de trabajo. Por otra parte, la exposición aguda a anestésicos inhalatorios puede producir dolor de cabeza, irritabilidad, fatiga, mareo e incluso dificultades de razonamiento y coordinación en el personal sanitario expuesto a estos agentes (Asefzadeh y cols., 2012). En el año 1977, el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional de Estados Unidos, estableció un valor límite recomendado de 2 partes por millón (ppm) en ambientes hospitalarios y para diversos anestésicos inhalatorios, añadiéndose posteriormente el isoflurano y el sevoflurano. En España el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene, establece los valores recomendados, desde 1999, de 50 ppm – 383 mg/m³ para isoflurano como Valor Límite Ambiental – Exposición Diaria.

Por su parte, la utilización de TIVA no está exenta de efecto medioambiental, ya que la producción, transporte y utilización de estos fármacos también contribuye a la liberación de gases de efecto invernadero (Sherman y cols., 2012). Sin embargo, su utilización no supone un riesgo para el personal que utiliza estos agentes en su trabajo.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de la comparación entre la anestesia inhalatoria y la TIVA.

Tabla 1. Tabla resumen comparativa de anestesia inhalatoria y TIVA.

Anestesia Inhalatoria		TIVA	Referencia
Sistema cardiovascular	Mayor efecto hipotensor.	Menor riesgo de hipotensión intraoperatoria. Valores más altos de presión arterial.	Iizuka y cols. (2013) (Keegan y Greene, 1993).
Sistema respiratorio		Mayor incidencia de hipoventilación o apnea. Recomendable disponer de ventilación mecánica.	(Mama y cols., 2013).
Metabolismo / recuperación	Eliminación por vía pulmonar, no requiere metabolización del fármaco para cese de efecto.	Necesaria metabolización del fármaco para recuperación anestésica. Recuperación puede ser más prolongada. Calidad de recuperación comparable, aunque se ha descrito la presencia de mioclonías y pedaleos.	(Carpenter y cols., 1986), (Kuusela y cols., 2003). Mama et al. (2013).
Otros efectos		No aumenta la presión intracraneal. Permite mantener plano anestésico estable en situaciones de vía aérea no permeable / desconexiones circuito anestésico.	(Artru y cols., 1992). (Beths, 2017).
Aplicación	Requiere equipamiento específico, que puede ser difícil de transportar.	Mayor coste.	(Waelbers y cols., 2009).
Impacto medioambiental	Daño en la capa de ozono y contribución al efecto invernadero. Posible contaminación del ambiente de quirófano.	Producción, transporte, y residuos tienen efecto contaminante.	(Irwin y cols., 2009). (Lucio y cols., 2018). (Sherman y cols., 2012).

4. Fármacos empleados en TIVA

Los fármacos utilizados para el mantenimiento de la anestesia por vía únicamente IV deben reunir una serie de características farmacocinéticas como son un rápido inicio de acción, rápido metabolismo y aclaramiento y ausencia de efecto acumulativo tras la administración prolongada (Beths, 2017).

En relación con las características farmacodinámicas, no existe un fármaco anestésico ideal que, por sí solo, pueda proveer hipnosis, analgesia y relajación muscular a dosis seguras para el paciente por lo que, cuando se realiza una TIVA, se recomienda la realización de una técnica de anestesia equilibrada. La anestesia equilibrada consiste en administrar una combinación de fármacos anestésicos y adyuvantes para proporcionar al paciente los efectos deseados de estos fármacos y minimizar sus efectos secundarios (Tonner, 2005).

4.1. Características del propofol

El propofol es un derivado alquil-fenólico (2,6-diisopropilfenol) con alta liposolubilidad y baja hidrosolubilidad (Figura 2). Para permitir su administración IV, está formulado en una emulsión lipídica que contiene 1% de propofol, 10% de aceite de soja, 2% de glicerol y un 1% de lecitina de huevo purificada (Sebel y Lowdon, 1989). La composición de esta formulación puede favorecer el

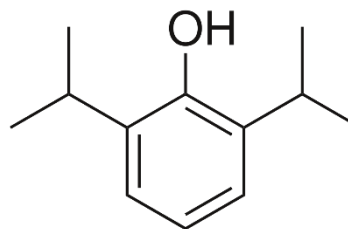


Figura 2. Estructura molecular del propofol.

crecimiento fúngico y bacteriano y la producción de endotoxinas (Berry y cols., 1993; Sosis y cols., 1995; Strachan y cols., 2008), por lo que es necesaria la manipulación del fármaco en condiciones de asepsia así como desechar el fármaco sobrante en la jeringa o el vial tras su uso (Lorenz y cols., 2002; Strachan y cols., 2008). Esta formulación tiene un pH de 7, y es ligeramente viscosa y de color blanco. Existe otra formulación de

propofol aprobada para uso veterinario en perros y gatos, que añade a la composición anterior alcohol bencílico al 2% como excipiente. Ello aumenta la vida útil del fármaco hasta 28 días sin alterar la seguridad ni la eficacia de la preparación, pero no se recomienda su uso en infusiones continuas prolongadas por la toxicidad del excipiente (Kimura y cols., 1971; Mama y cols., 2013). Otra emulsión desarrollada para aumentar la vida útil del vial, libre de lípidos, fue retirada del mercado (Hill y Williams, 2011) debido a la presencia de dolor a la inyección en perros (Michou y cols., 2012; Minghella y cols., 2010).

4.1.1. Características farmacocinéticas

Cuando se administra propofol por vía IV, se produce una primera fase rápida de distribución hacia los tejidos más vascularizados (incluido el SNC), seguida de una fase de redistribución hacia tejidos menos vascularizados (músculo y grasa) (Zoran y cols., 1993). El comportamiento farmacocinético del propofol podría ajustarse a un modelo bi- o tri-compartimental (Simons y cols., 1991; Zoran y cols., 1993). Presenta una alta unión a proteínas, por lo que en pacientes hipoalbuminémicos puede producirse un incremento de la fracción libre del fármaco que aumente el riesgo de efectos adversos.

El metabolismo del propofol se lleva a cabo fundamentalmente por vía hepática (Simons y cols., 1991). En primer lugar, sufre una reacción de primera fase o biotransformación a un compuesto con mayor hidrosolubilidad, que es 2,6-isopropil-1,4 quinol (4-hidroxipropofol) (Simons y cols., 1991), y cuya formación es determinante en la eliminación del propofol en la especie canina (Simons y cols., 1991). Esta primera fase de hidroxilación se lleva a cabo por enzimas del complejo citocromo P450 (CIP450) (Guitton y cols., 1998), concretamente las CIP2B11 (Hay Kraus y cols., 2000), localizadas en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. La actividad hidroxilasa de estas enzimas es unas tres veces menor en perros galgos que en perros Beagle (Court y

cols., 1999), lo que contribuye a un menor aclaramiento del propofol en los primeros y una recuperación anestésica más prolongada (Hay Kraus y cols., 2000; Zoran y cols., 1993). Posteriormente tienen lugar reacciones de conjugación y sulfatación para dar lugar a conjugados glucurónidos y sulfatos, que son inactivos y se eliminan por orina, principalmente, y por heces (Simons y cols., 1991). En personas, se produce metabolismo extrahepático del propofol en órganos como los pulmones o los riñones (Dawidowicz y cols., 2000; Takizawa y cols., 2005; Veroli y cols., 1992), habiéndose descrito un metabolismo pulmonar solamente en la especie felina (Matot y cols., 1993).

Pese a presentar una semivida de eliminación relativamente prolongada en perros (aproximadamente 320 minutos) (Nolan y Reid, 1993), el propofol presenta un aclaramiento rápido, con una duración de acción corta tras la administración de una única dosis (aproximadamente 10 minutos), lo que permite una recuperación rápida incluso tras infusiones prolongadas tanto en personas como en perros, debido a un escaso efecto acumulativo (Marik, 2004; Robertson y cols., 1992; Zoran y cols., 1993).

En los gatos, el propofol tiene una eliminación lenta con una semivida de eliminación prolongada en comparación con los perros (Court, 2013). Los gatos son deficientes en la metabolización mediante vías de glucuronidación, necesarias para la eliminación de ciertos compuestos. Esto es probablemente debido a una ausencia de la expresión de las enzimas UGT1A6 y UGT1A9 en esta especie, responsables del metabolismo de compuestos fenólicos (Court, 2013). Por ello, la metabolización del propofol en gatos se lleva a cabo por vías alternativas, como reacciones de oxidación de propofol a 4-hidroxiopropofol, seguidas de reacciones de sulfatación (Matot y cols., 1993).

4.1.2. Efectos clínicos

4.1.2.1. Efecto hipnótico

Es un fármaco con efecto hipnótico que actúa como modulador alostérico positivo del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) en los receptores GABA_A del SNC (Trapani y cols., 2000). La unión del propofol al receptor GABA_A en el sistema nervioso central produce un cambio conformacional en el mismo que incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática al ion cloruro, de forma que aumenta su entrada al interior de la célula y da lugar a la hiperpolarización de la membrana, dando lugar a inconsciencia en el paciente. Además, aunque se ha sugerido que puede mejorar la analgesia postoperatoria a las 24 horas en personas (Qiu y cols., 2016) y sus propiedades antinociceptivas en ratas (Guindon y cols., 2007; Jia y cols., 2017), se recomienda la administración de terapia analgésica cuando se emplea propofol (Frölich y cols., 2005), para evitar utilizar dosis elevadas de este fármaco.

4.1.2.2. Efecto cardiovascular

El propofol produce una disminución de la contractilidad miocárdica (Brussel y cols., 1989; Puttick y cols., 1992), disminuyendo el gasto cardiaco. También disminuye la resistencia vascular sistémica (Lowe y cols., 1996; Sebel y Lowdon, 1989; Smith y cols., 1993), por una depresión central de la activación simpática (Claeys y cols., 1988), y de la precarga debido al efecto venodilatador (Goodchild y Serrao, 1989). Esta depresión miocárdica y efecto vasodilatador dependen de la dosis y la concentración plasmática (Goodchild y Serrao, 1989), produciendo como resultado una disminución de la PA, aunque la incidencia de hipotensión clínica es baja (Keegan y Greene, 1993). Por otra parte, aunque no disminuye la frecuencia cardiaca (FC), puede producir una depresión del reflejo barorreceptor, de forma que no se produce un aumento marcado de la FC en respuesta a una disminución de la PA (Cattai y cols., 2018; Claeys y cols., 1988).

4.1.2.3. Efecto respiratorio

El propofol produce depresión respiratoria, disminuyendo el volumen corriente (VC), así como la frecuencia respiratoria (FR) de forma dependiente de la dosis y la velocidad de administración empleadas (Blouin y cols., 1993; Muir y Gadawski, 1998). Por ello se recomienda incrementar el tiempo de administración del bolo de propofol durante la inducción anestésica para disminuir la incidencia de apnea (Amengual y cols., 2013). El propofol disminuye la respuesta de los quimiorreceptores centrales a aumentos de CO₂, disminuyendo la respuesta del centro respiratorio a situaciones de hipercapnia (Goodman y cols., 1987; Muir y Gadawski, 1998).

4.1.3. Uso de la TIVA de propofol en la especie canina

Los primeros estudios clínicos sobre TIVA con propofol en la especie canina se publicaron en 1987 y concluyeron que era una alternativa segura al uso de anestesia inhalatoria, permitiendo una recuperación tranquila y rápida en perros (Hall y Chambers, 1987; Watkins y cols., 1987). Posteriormente, diversos estudios han descrito la utilización de TIVA con propofol en la especie canina, demostrando una notable estabilidad cardiovascular con valores de PA más elevados, aunque una mayor depresión respiratoria en comparación con la anestesia inhalatoria (Caines y cols., 2014; Keegan y Greene, 1993). Además, la depresión respiratoria puede verse incrementada al combinar el propofol con una infusión continua de ketamina por un efecto aditivo de ambos fármacos (Kennedy y Smith, 2015; Seliskar y cols., 2007). Cuando se diseñó el presente proyecto de Tesis Doctoral, no existía ningún estudio que comparase los parámetros cardiorrespiratorios y la recuperación anestésica de isoflurano y la TIVA con propofol en condiciones clínicas al emplear técnicas de analgesia locorregional, que favorecen la acción hipnótica de ambos fármacos empleando dosis relativamente bajas. A lo largo del desarrollo de este trabajo, solo se ha publicado un estudio analizando el número de

intervenciones realizadas por el anestesista durante el mantenimiento anestésico con propofol en pacientes con anestesia espinal (Sarotti y cols., 2016). No obstante, la información científica disponible podría considerarse aún escasa. Por otra parte, existen diferencias metodológicas y de objetivos entre dicho artículo y el trabajo planteado, por lo que permitiría aportar información al conocimiento actual existente. Por esta razón, se planteó la necesidad de evaluar la TIVA de propofol en cirugías ortopédicas, en las que habitualmente se emplean técnicas de anestesia regional que favorecen la disminución de los requerimientos anestésicos. Esto permitiría determinar la eficacia clínica de la TIVA de propofol en condiciones de dosis reducidas de este fármaco.

Se ha evaluado la combinación de una TIVA de propofol con fármacos opioides como fentanilo o remifentanilo (Beier y cols., 2009; Hughes y Nolan, 1999; Iizuka y cols., 2013; Murrell y cols., 2005), produciendo una anestesia clínicamente adecuada, con recuperación de buena calidad, aunque puede ser necesaria la administración de atropina para tratar la bradicardia observada. Al combinar una TIVA de propofol con ketamina (Kennedy y Smith, 2015; Reed y cols., 2015; Seliskar y cols., 2007), se observó una reducción de los requerimientos anestésicos de propofol, aunque con una mayor depresión respiratoria en algunos casos. Cuando se diseñó la presente Tesis Doctoral, no existía ningún estudio que evaluase la combinación de una TIVA de propofol y dexmedetomidina en infusión continua y, aunque se ha evaluado el efecto de la coadministración de dexmedetomidina sobre la dosis de propofol en condiciones experimentales (Smith y cols., 2017), dicho estudio no se ha realizado en condiciones clínicas, ni ha considerado otros aspectos como los efectos cardiorrespiratorios o la recuperación anestésica. Además, no existen estudios que evalúen la utilización conjunta de propofol combinado con ketamina o dexmedetomidina para la TIVA empleando dosis

reducidas de infusión continua de propofol, facilitadas por la realización de anestesia epidural.

4.2. Características de la alfaxalona

La alfaxalona (3 α -hidroxi-5 α -pregnano-11,20-diona) (Figura 3) es un neuroesteroide sintético derivado de la progesterona que se emplea en medicina veterinaria como agente anestésico desde la década de 1970 (Child y cols., 1971). Dada la baja hidrosolubilidad de este compuesto, inicialmente se formuló combinado con alfadolona (de menor potencia

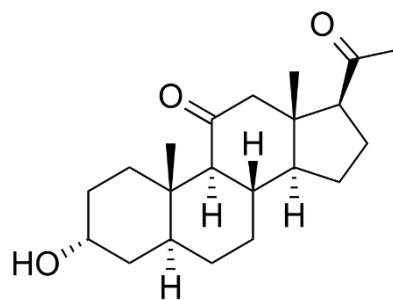


Figura 3. Estructura molecular de la alfaxalona.

anestésica y mayor solubilidad) y con una forma polioxetilada de aceite de ricino al 20% (Cremophor® EL) como excipiente (Child y cols., 1971). Sin embargo, esta formulación producía reacciones de hiperemia y anafilácticas (Dodman, 1980; Glen y cols., 1979), por lo que se modificó la formulación y actualmente se emplea una ciclodextrina (2-hidroxipropil- β -ciclodextrina) como excipiente (Brewster y cols., 1989). Esta envuelve como una micela los componentes hidrofóbicos de la molécula, aumentando así su liposolubilidad hasta 10 veces.

A diferencia del propofol, la alfaxalona no produce dolor a la inyección (Michou y cols., 2012), y puede administrarse también por vía intramuscular (IM) para producir un efecto sedante en perros y gatos (Maney, 2017; Rodrigo-Mocholi y cols., 2018). Esta formulación de alfaxalona no contiene conservantes, por lo que no impide el crecimiento bacteriano, aunque éste no está favorecido como en el caso de la formulación de propofol (Strachan y cols., 2008). También existe otra formulación que contiene etanol como conservante y cuya vida útil es de 28 días.

4.2.1. Características farmacocinéticas

La alfaxalona tiene un inicio de acción rápido y una duración corta, debido a su rápida redistribución y metabolización (Ferré y cols., 2006; Pasloske y cols., 2009). Se ha determinado que la farmacocinética de la alfaxalona es no lineal en las especies canina y felina, de forma que incrementos en la dosis no aumentan en la misma proporción la concentración plasmática (Pasloske y cols., 2009; Whitem y cols., 2008).

La alfaxalona sufre metabolismo hepático por las enzimas del complejo CYP450 oxidasa, tras el que se producen cinco metabolitos (alopregnatriona, 3β -alfaxalona, 20-hidroxi- 3β -alfaxalona, 20-hidroxi-alfaxalona y 2α -hidroxialfaxalona) que posteriormente sufren reacción de conjugación y son transformados, mediante reacción de conjugación hepática, fundamentalmente en conjugados glucurónidos. Estos metabolitos son inactivos y se eliminan principalmente por orina (Warne y cols., 2015).

Este fármaco presenta una semivida de eliminación corta (aproximadamente 30 minutos) (Ferré y cols., 2006) y su rápida biotransformación permite que tenga una baja tendencia a la acumulación (Muir y cols., 2008), de forma que se produce una recuperación rápida tras su administración en infusión continua (Dehuisser y cols., 2019a).

A diferencia del propofol, parece que la raza tiene escasa influencia en las características farmacocinéticas de la alfaxalona, puesto que se han observado parámetros farmacocinéticos similares en perros de raza Beagle y en galgos (Ferré y cols., 2006; Pasloske y cols., 2009). Se considera que presenta un amplio margen terapéutico, de forma que el uso de alfaxalona en perros a dosis elevadas (20 mg/kg) parece ser seguro, describiéndose mayor depresión respiratoria con mínimos cambios cardiovasculares (Muir y cols., 2008).

4.2.2. Efectos clínicos

4.2.2.1. Efecto hipnótico

Su efecto hipnótico se debe a su modulación alostérica positiva sobre los receptores GABA_A del SNC (Lambert y cols., 2003), dando lugar a inconsciencia y relajación muscular (Goodwin y cols., 2011), aunque carece de efectos antinociceptivos (Bennell y cols., 2019; Nadeson y Goodchild, 2000).

4.2.2.2. Efecto cardiovascular

Produce una buena estabilidad cardiovascular (Pattanapon y cols., 2018) y, a diferencia del propofol, se ha sugerido que podría mantener el reflejo barorreceptor originado en respuesta a una disminución de la PA (Ambros y cols., 2008; Okushima y cols., 2015), por lo que puede observarse un incremento temporal de la FC tras la inducción anestésica con este fármaco (Rodríguez y cols., 2012). Diversos estudios han descrito un descenso de la PA en perros, dependiente de la dosis, asociado a un descenso de la resistencia vascular sistémica y a un efecto vasodilatador de la alfaxalona (Ambros y cols., 2008; Rodríguez y cols., 2012). Pero en general señalaron que no afecta la contractilidad miocárdica (Ambros y cols., 2008) y que el impacto cardiovascular es mínimo a dosis clínicas (Muir y cols., 2008).

4.2.2.3. Efecto respiratorio

La alfaxalona produce depresión respiratoria, describiéndose descensos de la FR y la presión parcial de oxígeno y el aumento de la presión parcial de CO₂ en la especie canina tras la inducción y/o el mantenimiento con alfaxalona (Herbert y cols., 2013; Muir y cols., 2008; Pasloske y cols., 2005). Este efecto depresor respiratorio es dependiente de la dosis y velocidad de administración, de forma que la administración de dosis altas o en un corto periodo de tiempo incrementa la incidencia de apnea (Amengual y cols., 2013; Bigby y cols., 2017; Keates y Whitem, 2012; Muir y cols., 2008).

4.2.3. Uso de la TIVA de alfaxalona en la especie canina

Se ha evaluado el uso de una TIVA de alfaxalona en la especie canina en diversos procedimientos, señalándose como una técnica de mantenimiento anestésico satisfactoria, eficaz en procedimientos quirúrgicos y que permite mantener la estabilidad cardiovascular (Ambros y cols., 2008). El principal efecto adverso señalado de la alfaxalona en infusión continua para el mantenimiento anestésico en la especie canina es la hipoventilación (Herbert y cols., 2013). Se han descrito una baja FR, un incremento de la concentración espirada de CO₂ (PE'CO₂) y la disminución del pH arterial (Ambros y cols., 2008; Suarez y cols., 2012), por lo que se recomienda disponer de técnicas de soporte ventilatorio al emplear una TIVA con alfaxalona (Ambros y cols., 2008; Suarez y cols., 2012). Otro efecto secundario descrito es la presencia de excitación durante la recuperación anestésica, describiéndose la aparición de mioclonías, respuesta exacerbada al ruido o la manipulación, y vocalizaciones tras la extubación (Bennett y cols., 2019; Dehuisser y cols., 2017; Liao y cols., 2017). Por esta razón, se recomienda que la recuperación de los pacientes tras utilizar alfaxalona se lleve a cabo en un entorno cálido, tranquilo, sin ruidos y evitando manipular al paciente (Herbert y cols., 2013).

Los estudios que comparan la TIVA de alfaxalona con anestesia inhalatoria se limitan a su utilización en condiciones de shock hemorrágico (Raisis y cols., 2015), y en cesáreas (Conde Ruiz y cols., 2016), describiéndose que la TIVA con alfaxalona es una alternativa adecuada al uso de isoflurano en ambas situaciones, si bien produce una recuperación más lenta de la madre y una menor vitalidad de los cachorros cuando se utiliza en cesáreas.

Diversos autores han evaluado la combinación de alfaxalona con otros fármacos en infusión continua en la especie canina, como agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (Quiros-Carmona y cols., 2017; Quiros Carmona y cols., 2014) u opioides (Dehuisser

y cols., 2017), describiéndose una mejor calidad de recuperación al combinarse con dexmedetomidina, pese a no observar una reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona (Quiros-Carmona y cols., 2017), que sí se observó al combinarse con fentanilo pero en este caso con una mala calidad de recuperación anestésica (Dehuisser y cols., 2017). Sin embargo, al diseñar esta Tesis Doctoral, no existía ningún estudio que evaluase el uso de una TIVA de alfaxalona en combinación con ketamina o midazolam durante el mantenimiento anestésico en la especie canina en condiciones clínicas. Todo ello planteó la idoneidad de evaluar la utilización de alfaxalona en comparación con anestesia inhalatoria o combinaciones de fármacos adyuvantes y anestesia regional en procedimientos clínicos.

4.3. Características de la ketamina

La ketamina (Figura 4) es un derivado de la fenciclidina que actúa como anestésico disociativo y posee efectos sedantes, hipnóticos y analgésicos debido al antagonismo sobre los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) en el SNC (Martínez-Taboada y Leece, 2014). Se considera que este fármaco puede ser de utilidad como parte de la anestesia equilibrada (Solano y cols., 2006).

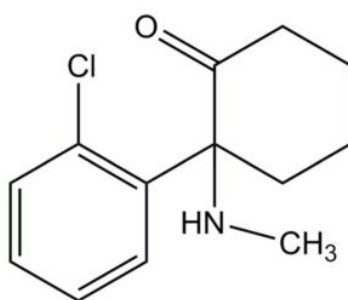


Figura 4. Estructura molecular de la ketamina.

4.3.1. Características farmacocinéticas

La administración de ketamina tiene un inicio de acción rápido y, al ser altamente lipofílica, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Presenta una semivida de eliminación de aproximadamente 60 minutos (Kaka y Hayton, 1980). La ketamina se metaboliza rápidamente en el hígado produciendo norketamina (N-demetilketamina), activa, (Pypendop y Ilkiw, 2005), que a su vez sufre una reacción de oxidación dando lugar a metabolitos de ciclohexano inactivos. Estos metabolitos son eliminados por la orina en la especie canina (Kaka y Hayton, 1980). Se ha descrito una elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos de la ketamina en la especie canina (Pypendop y Ilkiw, 2005), de forma que la concentración alcanzada tras su administración es altamente variable entre individuos, por lo que puede ser difícil predecir la concentración plasmática en pacientes clínicos.

4.3.2. Efectos clínicos

4.3.2.1. Efecto hipnótico

La ketamina produce un estado conocido como anestesia disociativa, caracterizado por la disociación de los sistemas tálamo-corticales y límbicos que da lugar a un estado cataléptico en el que el paciente no parece inconsciente pero tampoco responde a estímulos externos (Reich y Silvey, 1989). Este fármaco se une de forma no competitiva a receptores NMDA, lo que impide la unión al mismo del neurotransmisor excitatorio glutamato, produciendo así la depresión de los sistemas tálamo-cortical, límbico y activador reticular (Hirota y Lambert, 1996). También interactúa con receptores opioides y monoaminérgicos, lo que contribuye a su efecto analgésico y antinociceptivo, aunque no interactúa con receptores GABA como otros anestésicos (Hirota y Lambert, 1996).

4.3.2.2. Efecto cardiovascular

Produce un efecto inotrópico negativo (Díaz y cols., 1976; Pagel y cols., 1992) aunque, salvo en casos de pacientes con enfermedad cardiovascular, prevalece un efecto de estimulación del sistema nervioso simpático. Esto puede producir un incremento de la FC que puede mantener o incrementar el gasto cardíaco como resultado de un aumento de dicha estimulación y de la concentración de catecolaminas (Tweed y cols., 1972).

4.3.2.3. Efecto respiratorio

La administración de bolos y de infusiones continuas de ketamina se ha asociado con una depresión respiratoria dependiente de la dosis administrada y de la forma de administración mediante bolos o infusión continua (Hirshman y cols., 1975). La administración de este fármaco disminuye la respuesta de los quimiorreceptores centrales a la hipercapnia, favoreciendo la hipoventilación (Hirshman y cols., 1975).

4.3.3. Uso de infusión continua de ketamina en la especie canina

El uso de ketamina en infusión continua se ha evaluado durante la anestesia inhalatoria (Boscan y cols., 2005; Muir y cols., 2003; Solano y cols., 2006) y durante la TIVA de propofol en perros (Kennedy y Smith, 2015; Reed y cols., 2015; Seliskar y cols., 2007), postulándose como una técnica adecuada para realizar una anestesia equilibrada (Boscan y cols., 2005). Diversos autores han descrito una disminución de los requerimientos de anestésicos (Boscan y cols., 2005; Kennedy y Smith, 2015; Reed y cols., 2015; Wilson y cols., 2008), asociados en algunos casos a una mejora de las variables hemodinámicas (Boscan y cols., 2005; Kennedy y Smith, 2015; Seliskar y cols., 2007) y de la ventilación y la oxigenación de los pacientes (Boscan y cols., 2005). Sin embargo, uno de los principales efectos adversos descritos al combinar ketamina y propofol en infusión continua en la especie canina fue una mayor depresión respiratoria (Kennedy y Smith, 2015; Seliskar y cols., 2007), planteándose la posibilidad de un efecto

depresor respiratorio aditivo de ambos fármacos. Por otra parte, los resultados sobre la calidad de recuperación son contradictorios, y se han asociado tanto con la presencia de disforia y mioclonías durante la recuperación anestésica (Boscan y cols., 2005), como con una calidad de recuperación adecuada (Kennedy y Smith, 2015).

4.4. Características de la dexmedetomidina

La dexmedetomidina (Figura 5) es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 con alta selectividad y especificidad. Es el isómero dextrógiro de la medetomidina, y se emplea en medicina veterinaria por sus propiedades sedantes, analgésicas y relajantes musculares (Murrell y Hellebrekers, 2005; Sinclair, 2003). Una ventaja clínica de este fármaco es que existe la posibilidad de revertir sus efectos mediante un antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 , como el atipamezol, permitiendo revertir los efectos sedantes, aunque también los analgésicos (Orion, 2009).

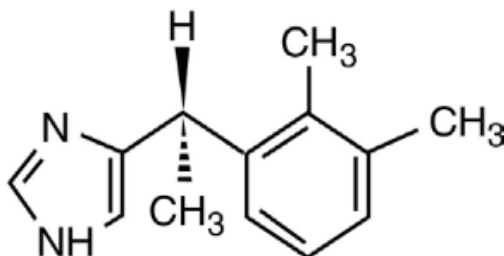


Figura 5. Estructura molecular de la dexmedetomidina.

4.4.1. Características farmacocinéticas

La dexmedetomidina y medetomidina tienen un comportamiento farmacocinético muy similar en la especie canina (Kuusela y cols., 2000). La medetomidina se metaboliza en hígado mediante hidroxilación en perros (Salonen, 1992), y se considera que los cambios cardiovasculares que producen estos fármacos pueden influir en las características farmacocinéticas al reducir su propia tasa de eliminación (Salonen, 1992).

4.4.2. Efectos clínicos

4.4.2.1. Efecto hipnótico

La activación de los receptores adrenérgicos α_2 en diferentes tejidos y localizaciones desencadena diferentes mecanismos que dan lugar a una disminución de la excitabilidad neuronal (Murrell y Hellebrekers, 2005). La dexmedetomidina produce ansiolisis y sedación debido a su acción sobre los receptores localizados en el *locus coeruleus* y el bloqueo en la liberación de noradrenalina (Correa-Sales y cols., 1992; Sinclair, 2003). Se ha descrito la presencia de un efecto techo en el efecto sedante, de forma que dosis mayores no aumentarían la sedación, aunque sí la duración de esta (Kuusela y cols., 2000). Los efectos de relajación muscular y analgesia serían debidos a la inhibición de los receptores adrenérgicos en la médula espinal y en otras partes de la vía de transmisión nociceptiva (Cullen, 1996).

4.4.2.2. Efecto cardiovascular

La dexmedetomidina produce potentes efectos cardiovasculares, siendo los principales la bradicardia y bradiarritmias asociadas (bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado), reducción del gasto cardiaco y aumento de la resistencia vascular sistémica (Bloor y cols., 1992; Lin y cols., 2008). La acción sobre el sistema cardiovascular se caracteriza por ser bifásica (Bloor y cols., 1992), produciendo inicialmente vasoconstricción periférica con bradicardia refleja, seguido del cese de dicha vasoconstricción pero con la presencia de bradicardia de origen central. Se considera que la duración de los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina depende de la dosis administrada (Kuusela y cols., 2000).

4.4.2.3. Efecto respiratorio

La administración de dexmedetomidina en bolos IV tiene mínimos efectos sobre el sistema respiratorio en animales sanos. Produce una disminución de la FR a

consecuencia del efecto sedante (Lerche y Muir, 2004), aunque mantiene los valores arteriales de oxígeno y CO₂ en límites fisiológicos (Congdon y cols., 2011; Kuusela y cols., 2000).

4.4.3. Uso de infusión continua de dexmedetomidina en la especie canina

La administración de dexmedetomidina en infusión continua se ha estudiado ampliamente durante la anestesia inhalatoria con isoflurano, señalándose como una técnica útil y adecuada para realizar anestesia equilibrada en perros sanos (Uilenreef y cols., 2008). Diversos autores han descrito el efecto reductor de los requerimientos anestésicos inhalatorios al emplear dexmedetomidina en infusión continua a dosis entre 0,5 y 3 µg/kg/h (Acevedo-Arcique y cols., 2014; Pascoe y cols., 2006b; Uilenreef y cols., 2008), señalándose además una recuperación anestésica de buena calidad. El principal efecto adverso descrito fue la depresión cardiovascular cuando se empleaban dosis altas (Uilenreef y cols., 2008).

El uso de una infusión continua de dexmedetomidina en protocolos de TIVA con alfaxalona se ha evaluado en perros (Quiros-Carmona y cols., 2017; Quiros Carmona y cols., 2014). La utilización de dexmedetomidina a una dosis de 1 µg/kg/h permitió un plano anestésico más estable (Quiros Carmona y cols., 2014), sin poder disminuir la dosis de infusión de alfaxalona, observando una disminución del gasto cardiaco. En condiciones experimentales, la dexmedetomidina (2 µg/kg/h) reduce la dosis de infusión de propofol en TIVA (Smith y cols., 2017), pero no se ha evaluado su utilización en condiciones clínicas.

4.5. Características del midazolam

El midazolam es una benzodiazepina (Figura 6) empleada en medicina veterinaria como parte de protocolos de anestesia equilibrada, con el fin de producir sedación y relajación muscular, y de disminuir los requerimientos de anestésicos inhalatorios en perros (Seddighi y cols., 2011; Stegmann y Bester, 2001). Su estructura química, compuesta por anillos bencénicos y diazepínicos, determina su hidrosolubilidad. En su formulación comercial, el pH está ajustado a 3 y es hidrosoluble, de forma que el pH aumenta una vez que se inyecta al paciente, incrementando así su liposolubilidad (Gerecke, 1983). Al igual que con la dexmedetomidina, es posible revertir los efectos clínicos del midazolam con un antagonista de las benzodiazepinas, que es el flumacénilo (Keegan y cols., 1993).

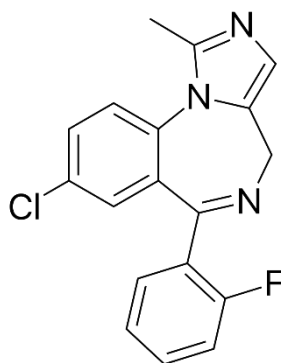


Figura 6. Estructura molecular del midazolam.

4.5.1. Características farmacocinéticas

La administración IV de midazolam se caracteriza por una distribución rápida con elevada unión a proteínas, con un rápido inicio de acción y eliminación (Court y Greenblatt, 1992; Reves y cols., 1985). Se metaboliza en el hígado mediante una reacción de oxidación (hidroxilación alifática) por el complejo de enzimas microsomaes hepáticas

CIP450, así como reacciones para formar conjugados glucurónidos (Court y Greenblatt, 1992).

4.5.2. Efectos clínicos

4.5.2.1. Efecto hipnótico

El midazolam interacciona con receptores GABA_A dando lugar a una potenciación del efecto inhibitor del GABA a través del incremento de la corriente del ion cloruro, y produciendo sedación, hipnosis, efecto anticonvulsivo y relajación muscular de origen central (Reves y cols., 1985; Stegmann y Bester, 2001). Se ha observado un efecto techo (Hall y cols., 1988; Robinson y Borer-Weir, 2013; Seddighi y cols., 2011), por una posible saturación de los receptores GABA_A (Hall y cols., 1988).

Su efecto hipnótico no es tan potente como el de otros fármacos, por lo que no se usa como agente único en la inducción anestésica ya que serían necesarias dosis muy elevadas que conllevarían la aparición de efectos adversos (Olkola y Ahonen, 2008). De hecho, los efectos del midazolam en la inducción anestésica combinada con propofol o alfaxalona son contradictorios. Algunos autores describen una reducción de la dosis de propofol (Robinson y Borer-Weir, 2013; Sanchez y cols., 2013) o alfaxalona (Italiano y Robinson, 2018; Zapata y cols., 2018) con midazolam, mientras que otros autores no observaron ningún efecto (Covey-Crump y Murison, 2008).

La administración de benzodiacepinas se ha asociado a fenómenos de excitación paradójica (Court y Greenblatt, 1992; Covey-Crump y Murison, 2008; Stegmann y Bester, 2001). Estos efectos son más pronunciados cuando se administran a animales sanos, no sedados, produciéndose un comportamiento de excitación posiblemente debido a desinhibición de circuitos neuronales excitatorios y a una rápida pérdida del tono muscular acompañada de incoordinación (Court y Greenblatt, 1992). Estos efectos

adversos excitatorios disminuyen cuando se administra midazolam tras un bolo inicial con una dosis baja de propofol durante la inducción anestésica (Sanchez y cols., 2013).

4.5.2.2. Efecto cardiovascular

La administración de dosis dentro del rango clínico en perros sanos produce mínimos efectos adversos cardiorrespiratorios (Robinson y Borer-Weir, 2013), mientras que dosis altas pueden producir disminución de la PA con incrementos de la FC y el gasto cardiaco (Hall y cols., 1988; Jones y cols., 1979).

4.5.2.3. Efecto respiratorio

En personas produce un efecto depresor respiratorio, que podría deberse al efecto relajante muscular, con aumento del riesgo de obstrucción de las vías aéreas superiores (Norton y cols., 2006), y disminución de la respuesta ventilatoria al CO₂ (Sunzel y cols., 1988). Este efecto de depresión respiratoria no se ha observado al combinar midazolam con propofol o alfaxalona durante la inducción anestésica en perros, (Hopkins y cols., 2014; Liao y cols., 2017).

4.5.3. Uso de infusión continua de midazolam en la especie canina

Dosis crecientes de infusión continua de midazolam (0,15-4,8 mg/kg/h) reducen de forma relevante los requerimientos anestésicos de isoflurano en perros, aunque con un efecto techo (30-32%) a partir de 0,6 mg/kg/h (Seddighi y cols., 2011). Un efecto similar se ha observado con enflurano (reducción de 27-71%) a dosis de infusión continua de midazolam entre 0,14-2,8 mg/kg/h (Hall y cols., 1988). Sin embargo, no existen estudios que evalúen el efecto de una infusión continua de midazolam durante la TIVA con propofol o alfaxalona.

5. Hipótesis y Objetivos

La finalidad del presente proyecto de Tesis Doctoral fue determinar la eficacia de la TIVA mediante su aplicación en un contexto clínico en la especie canina, aplicando técnicas de anestesia equilibrada que permitieran mejorar el perfil clínico de la TIVA. Para ello, se llevaron a cabo varios estudios clínicos para comparar los efectos de la TIVA con la anestesia inhalatoria y evaluar diferentes combinaciones de fármacos anestésicos administrados en infusión continua por vía IV. Simultáneamente, y conociendo el bajo grado de implantación de la TIVA en anestesiología veterinaria, se pretendió conocer las actitudes de los veterinarios con interés en anestesiología frente a esta técnica.

La **hipótesis** de trabajo fue que la aplicación de técnicas de TIVA en el marco de una anestesia equilibrada, con la concurrente utilización de otros fármacos adyuvantes o de anestesia regional, permitiría utilizar una dosis menor de los fármacos anestésicos correspondientes y, por tanto, reducir sus posibles efectos adversos, manifestando así las ventajas de la utilización de la TIVA en pacientes clínicos. Por otra parte, los factores relacionados con otras características no clínicas de la TIVA como un mayor coste o mayor dificultad podrían relacionarse con un menor uso de la técnica por parte de los veterinarios con interés en anestesiología veterinaria. La presente Tesis Doctoral se ha diseñado para corroborar o descartar las siguientes hipótesis:

- La **TIVA con propofol** en procedimientos ortopédicos de pacientes sanos que reciben anestesia epidural permitiría un mejor mantenimiento de los valores de PA. El efecto depresor respiratorio de la TIVA de propofol podría verse reducido al utilizar la mínima dosis posible de este fármaco.
- La combinación de una TIVA de **propofol con ketamina o dexmedetomidina** en infusión continua permitiría la reducción de la dosis de propofol utilizada para el mantenimiento anestésico de pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos con anestesia epidural. Ello podría reducir la

depresión respiratoria asociada a la TIVA de propofol. Así mismo, la calidad de recuperación podría verse mejorada por la adición de ketamina o dexmedetomidina sin prolongar la duración de la recuperación.

- La combinación de una TIVA de **alfaxalona con ketamina o midazolam** en infusión continua permitiría el mantenimiento anestésico de pacientes clínicos sometidos a procedimientos dentales rutinarios, disminuyendo la dosis de alfaxalona y mejorando la calidad de recuperación anestésica.
- La percepción de un mayor coste o una mayor dificultad para realizar una TIVA podría relacionarse con un uso limitado de esta técnica en anestesiología veterinaria en pacientes de la especie canina.

Por lo expuesto, los **objetivos generales** de esta Tesis son, por un lado, revisar diferentes aspectos clínicos de la aplicación clínica de la TIVA en perros, en comparación con la anestesia inhalatoria, así como empleando diferentes combinaciones de anestésicos IV y fármacos adyuvantes en un contexto clínico. Por otro lado, conocer la actitud de los veterinarios con interés en anestesia veterinaria hacia la utilización de la TIVA y determinar los posibles factores que se relacionan con una menor frecuencia de uso de la TIVA respecto a la anestesia inhalatoria en anestesia veterinaria. Por tanto, los objetivos concretos de este trabajo fueron los siguientes:

1. Comparar, en un contexto clínico, los efectos cardiorrespiratorios y la calidad de recuperación en perros anestesiados con isoflurano o una TIVA de propofol y sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior bajo anestesia epidural (ensayo clínico número 1).
2. Evaluar los efectos sobre la reducción de la dosis de propofol, los efectos cardiorrespiratorios y la calidad de recuperación en perros anestesiados con una TIVA de propofol solo o combinado con una infusión continua de

ketamina o dexmedetomidina, sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior bajo anestesia epidural (ensayo clínico número 2).

3. Determinar los efectos sobre la reducción de la dosis de alfaxalona y los efectos cardiorrespiratorios y la calidad de recuperación en perros anestesiados con una TIVA de alfaxalona sola o combinada con una infusión continua de ketamina o midazolam, sometidos a procedimientos odontológicos (ensayo clínico número 3).
4. Determinar las actitudes de los veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia veterinaria hacia la utilización de la TIVA en la especie canina.

6. Material y Métodos

6.1. Ensayos clínicos

6.1.1. Animales

En este proyecto se han empleado animales de la especie canina con una clasificación de riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA, American Society of Anesthesiologists) ASA I-II, considerados sanos (sin enfermedad sistémica adicional diagnosticada y sin sospecha de padecerlas) en base a la exploración física, analítica sanguínea y electrocardiograma prequirúrgicos, con edades comprendidas entre los cuatro meses y los doce años. Se han incluido pacientes clínicos que cumplieran los requisitos mencionados y que fueran a ser sometidos a una intervención ortopédica del tercio posterior (ensayos clínicos 1 y 2) o bien a procedimientos odontológicos (tratamiento periodontal rutinario; ensayo clínico 3). Los tipos de procedimientos clínicos seleccionados se eligieron por ser procedimientos habituales en veterinaria, que además conllevan el uso habitual de anestesia regional. La diferencia en los procedimientos según el fármaco utilizado durante el mantenimiento anestésico radica en la baja calidad de recuperación anestésica descrita tras la TIVA de alfaxalona y observada durante las experiencias piloto. Este hecho hizo que se considerara más adecuado evitar la realización de una TIVA de alfaxalona en cirugías ortopédicas, en los que el reposo y movilidad controlada del paciente son aspectos claves para el éxito quirúrgico. Por esta razón, se planteó la utilización de TIVA de alfaxalona en procedimientos clínicos habituales tales como procedimientos odontológicos.

Como criterios de exclusión, se contemplaron, además del incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión, la amputación de la extremidad posterior o parte de esta o la realización de cirugía maxilofacial o en cavidad oral, debido a la necesidad de un mayor requerimiento analgésico en esos casos.

La inclusión de pacientes en los ensayos clínicos realizados en el marco del presente trabajo de Tesis Doctoral fue previamente aprobada por el Comité Ético del HCVC de Madrid, España, (Números de referencia 11/2015 para el ensayo clínico 1 y 16/2016 para los ensayos clínicos 2 y 3). Los propietarios fueron informados y firmaron el consentimiento previamente a la inclusión de sus mascotas en los diferentes ensayos clínicos.

El número de animales utilizados se ha basado en un cálculo prospectivo del tamaño muestral, necesario para detectar diferencias en las variables objetivo de cada estudio, considerándose un nivel de significación del 5% y un poder estadístico del 80%:

- Ensayo clínico 1: la variable objetivo del estudio y en base a la cual se calculó el número mínimo de perros a emplear fue la presión arterial media (PAM). Se obtuvo que, para detectar una diferencia de 15 milímetros de Mercurio (mmHg) (tamaño del efecto) en el valor de PAM entre los dos grupos de tratamiento, con una desviación estándar de 10 mmHg, se requerían 16 animales por grupo.
- Ensayo clínico 2: la variable objetivo del estudio fue la reducción de la dosis de infusión continua de propofol. Se obtuvo que serían necesarios 13 animales por grupo para detectar una reducción de la dosis de infusión continua de propofol del 30% (tamaño del efecto), con una desviación estándar de 4,8 mg/kg/h.
- Ensayo clínico 3: la variable objetivo del estudio fue la reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona. Se obtuvo que serían necesarios 16 animales por grupo para detectar una reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona del 30% (tamaño del efecto), con una desviación estándar de 1,8 mg/kg/h.

Considerando la posibilidad de casos excluidos, una vez incluidos en los ensayos clínicos, o datos no válidos, se calculó el tamaño muestral definitivo para cada ensayo clínico, considerándose un 15% adicional en el número de animales total a utilizar. No obstante, dentro de cada ensayo clínico se realizó un diseño de aleatorización por bloques, a fin de tratar de reducir al mínimo posible el número de animales utilizados.

6.1.2. Diseño experimental

El diseño de los ensayos clínicos llevados a cabo en el presente proyecto de Tesis Doctoral ha sido prospectivo y aleatorio en todos los estudios, y ciego en los ensayos clínicos 2 y 3, pero no en el primer ensayo clínico. Esto se justifica por la dificultad práctica de enmascarar el tratamiento asignado cuando las técnicas de mantenimiento anestésico involucran diferentes tipos de equipamiento como es el hecho de usar un vaporizador o una bomba de infusión.

La aleatorización de los pacientes para la asignación del grupo de tratamiento se realizó mediante la función de aleatorización de Excel (función ALEATORIO, Microsoft Excel 2016¹) o el recurso web Randomization.com (<http://www.randomization.com>) que emplea el método de aleatorización por bloques permutados, cuyo objetivo es asegurar un equilibrio en el número de sujetos asignados a cada grupo dentro de un bloque.

En los ensayos clínicos ciegos, una persona del Servicio de Anestesiología del HCVC preparó la solución farmacológica correspondiente según el grupo de tratamiento asignado.

¹ Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Nueva York, Estados Unidos.

6.1.2.1. Grupos de tratamiento

En función del ensayo clínico, se establecieron diferentes grupos de tratamiento.

- Ensayo clínico 1: se establecieron dos grupos de tratamiento, que fueron 1) de mantenimiento anestésico con isoflurano (Grupo I) y 2) de mantenimiento con TIVA de propofol (Grupo P).
- Ensayo clínico 2: se establecieron tres grupos de tratamiento, que fueron 1) de mantenimiento anestésico con TIVA de propofol únicamente (Grupo P), 2) de propofol combinado con ketamina en infusión continua (Grupo PK) y 3) de propofol combinado con dexmedetomidina en infusión continua (Grupo PD).
- Ensayo clínico 3: se establecieron tres grupos de tratamiento, que fueron 1) de mantenimiento anestésico con TIVA de alfaxalona únicamente (Grupo A), 2) de alfaxalona combinada con ketamina en infusión continua (Grupo AK) y 3) de alfaxalona combinada con midazolam en infusión continua (Grupo AM).

6.1.3. Protocolo anestésico

6.1.3.1. Premedicación anestésica

Todos los animales se encontraban en ayuno de sólidos y líquidos durante las 12 horas previas a la anestesia. En primer lugar, se realizó la premedicación anestésica por vía IM en la musculatura cervical en todos los animales. Dicha premedicación consistió en un fármaco sedante, dexmedetomidina² a 4 µg/kg (ensayo clínico 1 y 2) o acepromacina³ a 50 µg/kg (ensayo clínico 3), combinado con un fármaco analgésico opioide, metadona⁴ a 0,3 mg/kg. En aquellos estudios cuyo mantenimiento anestésico se realizó con una TIVA de propofol, el sedante

² Dexdomitor; Ecuphar, Barcelona, España.

³ Calmo Neosan; Boehringer Ingelheim, Barcelona, España.

⁴ Metasedín; Esteve, Barcelona, España (ensayos clínicos 1 y 3) o Semfortán; Ecuphar, Barcelona, España (ensayo clínico 2).

utilizado en la premedicación anestésica fue dexmedetomidina, mientras que en el estudio que evaluó la utilización de una TIVA de alfaxalona, se empleó acepromacina. Previamente a la administración de la premedicación y 15 o 30 minutos después de la premedicación (según se emplease dexmedetomidina o acepromacina, respectivamente, debido al tiempo de inicio del efecto sedante), se valoró el grado de sedación obtenido en el paciente mediante una escala estandarizada, y que evalúa distintos aspectos, otorgando una puntuación de 0 a 15 (desde ausencia de sedación a la inconsciencia del paciente, respectivamente) (Gurney y cols., 2009) (Anexo 1). La sedación obtenida se evaluó como medida de control a fin de comprobar que el grado de sedación obtenido tras la premedicación fuera similar entre los grupos de tratamiento, para evitar la posible influencia de este factor en las diferencias observadas con los tratamientos en las variables de estudio.

Tras la valoración de la sedación obtenida, se procedió a la instauración de accesos venosos mediante la cateterización de una (ensayo clínico 1) o ambas (ensayos clínicos 2 y 3) venas cefálicas, previo rasurado y preparación aséptica de la zona, mediante catéteres sobre la aguja de tamaño adecuado al paciente⁵. A continuación, se realizó la preoxigenación de los pacientes empleando una mascarilla facial, con oxígeno al 100% a un flujo de 2-3 L/min, durante al menos 5 minutos previos a la inducción anestésica.

6.1.3.2. Inducción anestésica

La inducción anestésica se llevó a cabo por vía IV con propofol⁶ en los ensayos clínicos 1 y 2, o alfaxalona⁷ en el ensayo clínico 3.

⁵ Surflo; Terumo, Madrid, España.

⁶ Propofol Lipuro; BBraun, Barcelona, España.

⁷ Alfaxan; Jurox, West Sussex, Reino Unido.

- En los ensayos clínicos 1 y 2, la inducción anestésica se realizó como se detalla a continuación: en primer lugar, se administró un bolo de propofol de 1 mg/kg (ensayo clínico 1) o de 0,5 mg/kg (ensayo clínico 2) durante 15 segundos, esperando 30 segundos hasta evaluar el efecto del bolo inicial, y administrando bolos adicionales de 0,5 mg/kg durante 15 segundos, reevaluando 30 segundos después, hasta que la intubación endotraqueal fue posible.
- En el ensayo clínico 3, se llevó a cabo una co-inducción anestésica: en primer lugar, se administró un bolo de alfaxalona de 0,5 mg/kg durante 15 segundos, esperando 30 segundos hasta evaluar el efecto del bolo inicial, y administrando el tratamiento adyuvante durante 15 segundos. Treinta segundos después, se reevaluó la posibilidad de intubación endotraqueal del paciente. Si ésta no fue posible se administraron bolos adicionales de alfaxalona a 0,2 mg/kg durante 15 segundos, dejando transcurrir 30 segundos para su reevaluación. En este caso, los posibles tratamientos adyuvantes, asignados aleatoriamente, fueron una solución de Ringer Lactato⁸ (0,04 mL/kg; grupo A), ketamina⁹ (2 mg/kg; grupo AK) o midazolam¹⁰ (0,2 mg/kg; grupo AM) IV. Éstos se administraban durante 15 segundos, esperando 30 segundos tras la administración para evaluar su efecto y la necesidad de administrar bolos adicionales de alfaxalona.

En todos los casos, las condiciones requeridas para llevar a cabo la intubación endotraqueal fueron ausencia de reflejo palpebral, rotación ventromedial del globo ocular, ausencia de tono mandibular y de reflejo deglutorio. La intubación endotraqueal se llevó

⁸ Solución Ringer Lactato, BBraun, Barcelona, España.

⁹ Anesketin; Dechra, Barcelona, España (ensayo clínico 2) o Imalgene; Merial, Barcelona, España (ensayo clínico 3).

¹⁰ Midazolam; Normon S.A, Madrid, España.

a cabo en todos los pacientes con un tubo endotraqueal de policloruro de vinilo o silicona adecuado al tamaño del paciente, inflando posteriormente el balón de neumotaponamiento para asegurar un correcto sellado de la tráquea. Tras la intubación endotraqueal del paciente, el tubo endotraqueal se conectó a un circuito anestésico con reinhalación, con un flujo de gas fresco de 1 L/min y oxígeno al 100%, y se inició el mantenimiento anestésico según el tratamiento previamente asignado aleatoriamente. En el caso de que el paciente presentase apnea post-inducción (ausencia de movimientos ventilatorios superior a 30 segundos tras la intubación), se llevó a cabo la ventilación controlada del paciente mediante la compresión del balón reservorio del circuito anestésico a una frecuencia de, al menos, dos ventilaciones por minuto.

6.2.3.3. *Mantenimiento anestésico*

Una vez realizada la inducción anestésica, se inició el mantenimiento anestésico con el agente anestésico asignado aleatoriamente. Para el mantenimiento anestésico inhalatorio con isoflurano¹¹, se abrió el vaporizador anestésico¹² a una concentración inicial de 1,5%, mientras que, para el mantenimiento anestésico IV, se inició la infusión continua del agente anestésico correspondiente, a una dosis inicial de 18 mg/kg/h (0,3 mg/kg/min) en el caso de propofol y de 6 mg/kg/h (0,1 mg/kg/min) en caso de alfaxalona, mediante una bomba de infusión¹³.

La administración de los fármacos adyuvantes durante el mantenimiento anestésico, en el caso de los ensayos clínicos 2 y 3, se realizó como se detalla:

- Propofol en combinación con ketamina o dexmedetomidina por vía IV: ambos fármacos adyuvantes se administraron diluidos en solución Ringer Lactato, a

¹¹ IsoVet, Braun VetCare, Barcelona, España.

¹² Vaporizador de isoflurano Tec3, Dräger, Lübeck, Alemania.

¹³ Infusomat fmS, BBraun, Barcelona, España (ensayo clínico 1) o Perfusor fm; BBraun, Barcelona, España (ensayos clínicos 2 y 3).

una velocidad de infusión de 1 mL/kg/h, previo bolo de carga de 1 mL/kg, una vez que el paciente estaba en el quirófano, monitorizado y previamente al inicio de la cirugía, y hasta la finalización completa del procedimiento.

- o Grupo P: se administró un bolo de carga de solución Ringer Lactato a 1 mL/kg durante cinco minutos, seguido de una infusión continua a 1 mL/kg/h.
 - o Grupo PK: se administró un bolo de carga de ketamina a dosis de 1,5 mg/kg durante cinco minutos, seguido de una infusión continua a dosis constante de 1,5 mg/kg/h.
 - o Grupo PD: se administró un bolo de carga de dexmedetomidina a dosis de 1 µg/kg durante cinco minutos, seguido de infusión continua a dosis constante de 1 µg/kg/h.
- Alfaxalona en combinación con ketamina o midazolam por vía IV: ambos fármacos se administraron diluidos en solución Ringer Lactato, a una velocidad de infusión continua de 5 mL/kg/h. Dicha infusión se inició tras la inducción anestésica y se interrumpió aproximadamente diez minutos antes de la finalización esperada del procedimiento quirúrgico. En este caso, la co-inducción anestésica se empleó como bolo de carga de la infusión continua posterior.
- o Grupo A: se administró una infusión continua de solución Ringer Lactato a 5 mL/kg/h.
 - o Grupo AK: se administró una infusión continua de ketamina a dosis constante de 0,6 mg/kg/h.
 - o Grupo AM: se administró una infusión continua de midazolam a dosis constante de 0,4 mg/kg/h.

En todos los casos, se administró un flujo de gas fresco de 1 L/min con una fracción inspirada de oxígeno de 50%, una vez que el paciente estaba en el quirófano.

En todos los casos, se empleó un método de calentamiento activo del paciente consistente en una manta de agua circulante¹⁴, colocada sobre la mesa quirúrgica.

Plano Anestésico

La monitorización del plano anestésico durante el mantenimiento anestésico se realizó evaluando signos clínicos tales como la presencia de reflejo palpebral, posición del globo ocular y presencia de tono mandibular. Además, en el ensayo clínico 1 se utilizó la monitorización del índice biespectral¹⁵ (BIS) como monitorización adicional del plano anestésico.

El BIS es una medida del nivel de consciencia derivado del análisis de las ondas del electroencefalograma en personas anestesiadas. Este monitor proporciona un valor adimensional que oscila entre 0 (actividad isoeletrica) y 100 (actividad del electroencefalograma normal o consciencia). En medicina veterinaria, valores de BIS entre 60-70 se han correlacionado con un plano anestésico quirúrgico adecuado en perros anestesiados con anestésicos inhalatorios (de Mattos-Junior y cols., 2011). La monitorización con BIS se realizó utilizando cuatro electrodos subdérmicos de platino, colocados en posición fronto-temporal: el electrodo 1 se colocó en la línea media del tercio rostral de una línea imaginaria trazada entre el proceso cigomático del hueso frontal y la porción caudal de la cresta frontal. Los electrodos 2 y 4 se posicionaron cada uno en un ángulo de 15° y 30° respecto al plano transversal. Como resultado de esta colocación, el electrodo 2 se situó dorsal al párpado superior izquierdo, mientras que el electrodo 4

¹⁴ Gaymar T-pump; Invatech, Bristol, Reino Unido.

¹⁵ Monitor BIS Aspect XP A-2000; Aspect Medical Systems Inc, Nalick, Estados Unidos.

se colocó dorsal al canto lateral del ojo izquierdo. El electrodo 3 se situó en el proceso cigomático, rostral a la base de la oreja izquierda (Campagnol y cols., 2007) (Figura 7).



Figura 7. Ilustración de la colocación de los electrodos subdérmicos del Índice Biespectral.

En el ensayo clínico 2, además de los signos clínicos, se ha considerado también la tendencia en las variables cardiorrespiratorias monitorizadas para la evaluación del plano anestésico, de forma que se han tenido en cuenta los cambios en la FC y PA para el ajuste del plano anestésico de los pacientes. Esto se basa en que una correcta realización de la técnica de anestesia locorregional no justificaría el uso de analgesia de rescate. Además, la utilización de fármacos anestésicos disociativos como la ketamina puede modificar los signos clínicos habitualmente empleados para el ajuste del plano anestésico así como la monitorización mediante el BIS (Haskins, 2015).

En todos los ensayos clínicos, se ha mantenido un plano anestésico quirúrgico superficial-medio con reflejo palpebral ligero o ausente, rotación ventromedial del globo ocular y tono mandibular ligero o ausente (Haskins, 2015). En el ensayo clínico 2, además se ha considerado la estabilidad de la FC y PAM. Si el plano anestésico se consideró insuficiente (demasiado superficial) de acuerdo con los signos clínicos, se incrementó la

concentración espirada de isoflurano (EtIso) o dosis de infusión del anestésico IV principal un 20% respecto al valor anterior. Si además se produjo movimiento del paciente, deglución o una superficialización del plano anestésico, se administró un bolo de propofol (0,5-1 mg/kg) o alfaxalona (0,2 mg/kg) vía IV. En caso de considerarse un plano anestésico excesivo, se disminuyó la EtIso o dosis de infusión del anestésico IV principal un 20% respecto al valor anterior. En el ensayo clínico 2, se definió y utilizó un árbol de decisión para el ajuste más preciso del plano anestésico (Tabla 2).

Tabla 2. Algoritmo empleado en el **ensayo clínico 2** para el ajuste de la dosis de infusión continua de propofol, para mantener un plano anestésico superficial-medio.

Las evaluaciones se realizaron cada 5 minutos durante la cirugía. —, mantener la misma dosis de infusión; ↑ o ↓, respectivamente, incrementar o disminuir la dosis de infusión de propofol un 20% respecto al valor previo; B0,5 ↑ o B1 ↑, administrar un bolo de propofol (0,5 o 1 mg/kg, respectivamente) e incrementar la dosis de infusión de propofol como en el caso anterior.

Movimiento o deglución	Reflejo palpebral	Tono mandibular	Cambios en el sistema nervioso autónomo	Posición del globo ocular	Actuación
Sí	Indiferente	Indiferente	Indiferente	Indiferente	B1 ↑
No	Intenso	Elevado	Sí, aumento brusco (> 20% respecto al valor previo, en ≤ 1 minuto)	Centrado	B0,5 ↑
No	Intenso	Elevado	No	Indiferente	↑
No	Ligero o ausente	Ligero o ausente	Sí, aumento gradual (>20% respecto al valor previo, en > 1 minuto)	Indiferente	↑
No	Ligero o ausente	Ligero o ausente	No	Rotado ventromedialmente	—
No	Ligero o ausente	Ligero o ausente	No	Centrado	↓
No	Ligero o ausente	Ligero o ausente	Sí, descenso (≥20% respecto al valor previo)	Indiferente	↓

Monitorización anestésica

Durante el mantenimiento anestésico, se realizó la monitorización y registro de diferentes variables fisiológicas cada cinco minutos mediante un monitor multiparamétrico¹⁶: FC en latidos por minuto (lpm) mediante electrocardiograma (ECG) en derivación II, FR en respiraciones por minuto (rpm) mediante movimientos de la pared torácica, del balón reservorio o capnografía, PA no invasiva sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD) en milímetros de mercurio (mmHg) mediante método oscilométrico con el manguito de tamaño adecuado (aproximadamente un 30-40% de la circunferencia de la zona de la extremidad donde se colocase el manguito) situado en una de las extremidades posteriores, saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂, %) mediante pulsioxímetro colocado en la lengua (ensayos clínicos 1 y 2) o en el pliegue inguinal (ensayo clínico 3), PE'CO₂ (mmHg) mediante capnografía y temperatura esofágica (ensayo clínico 1 y 2) o rectal (ensayo clínico 3) en grados centígrados (°C). También se registró la EtIso (%), ensayo clínico 1), y la dosis de infusión continua de propofol o alfaxalona (ensayos clínicos 1, 2 en el caso de propofol y 3, en el caso de alfaxalona). En el ensayo clínico 3, además, se calculó la dosis total de alfaxalona administrada, considerando la dosis de alfaxalona administrada en la inducción anestésica, así como la dosis media de infusión de alfaxalona considerando la duración de la infusión y la administración de bolos adicionales de alfaxalona:

$$\text{Dosis total (mg/kg)} = \text{Dosis inducción (mg/kg)} + \text{Dosis media de infusión (mg/kg/min)} * \text{Duración infusión (min)} + 0,2 * \text{número de bolos adicionales.}$$

¹⁶ Monitor de Paciente PM8060 Vitar; Dräger Medical, Madrid, España (ensayo clínico 1) o B40 Patient Monitor; GE Healthcare, Madrid, España (ensayos clínicos 2 y 3).

Durante el mantenimiento anestésico se establecieron los siguientes puntos de intervención, a fin de mantener las constantes vitales dentro de los rangos fisiológicos para la especie canina:

- Si la $PE'CO_2$ superaba los 55 mmHg (hipoventilación), se inició la ventilación controlada¹⁷ del paciente mediante ventilación por presión positiva intermitente en modo controlado por volumen, programando un VC de 10 mL/kg, una presión positiva al final de la espiración de 4 cm H₂O y una FR ajustada para mantener la $PE'CO_2$ en valores de normocapnia (35-45 mmHg).
- Si la temperatura corporal disminuyó por debajo de 37°C, se añadió un método adicional de calentamiento activo del paciente, consistente en una manta de aire caliente¹⁸.
- Si la PAM disminuyó por debajo de 60 mmHg durante más de cinco minutos, se llevaron a cabo las siguientes intervenciones: en primer lugar, se realizó la reducción de la dosis del principal agente anestésico administrado (EtIso o dosis de infusión continua de propofol o alfaxalona); en caso de existir bradicardia concurrente (FC < 60 lpm) se administró atropina¹⁹ a 0,02 mg/kg IV; si la disminución de la dosis de anestésico no fue suficiente o no fue necesaria la administración de atropina, se inició una infusión continua de dopamina²⁰ (a dosis efecto entre 5 y 10 µg/kg/min).
- Si se produjo un incremento de la PAM y/o FC superior al 20% del valor anterior, en menos de un minuto, se llevaron a cabo diferentes acciones en función del ensayo clínico:

¹⁷ Estación de Anestesia Julian; Dräger Medical, Madrid, España (ensayo clínico 1) o Datex Ohmeda 9100c; GE Healthcare, Madrid, España (ensayos clínicos 2 y 3).

¹⁸ Bair Hugger Model 505; 3M Health Care, Neuss, Alemania.

¹⁹ Atropina; Braun VetCare, Rubí, España.

²⁰ Dopamina; Grifols, Barcelona, España.

- o En los ensayos clínicos 1 y 3, se administró analgesia de rescate con fentanilo²¹ a 2 µg/kg IV.
- o En el ensayo clínico 2, se utilizó la variación en la FC y la PAM para el ajuste del plano anestésico. Así, un incremento de dichas variables superior al 20% en periodo inferior a un minuto, junto con la presencia de reflejo palpebral y tono mandibular, supuso la administración de un bolo de propofol de 0,5 mg/kg junto con un incremento de la dosis de infusión de propofol del 20% respecto al valor anterior. Cuando el incremento de la FC y/o PAM se produjo en un periodo superior a 1 minuto, únicamente se incrementó la dosis de infusión de propofol en un 20% respecto al valor anterior.

Se registró el número de animales que necesitaron ventilación controlada en algún momento de la cirugía, administración de atropina, dopamina, fentanilo o bolos adicionales de propofol o alfaxalona. También se registró cualquier efecto observado durante el mantenimiento anestésico, tales como mioclonías, parpadeo espontáneo, presencia de arritmias, o cualquier otra observación considerada relevante.

Anestesia locorregional

En los ensayos clínicos 1 y 2 se realizó una anestesia epidural lumbosacra con bupivacaína²² (1 mg/kg) y morfina²³ (0,1 mg/kg) tras la realización de las radiografías prequirúrgicas pertinentes. Para ello, se colocó al paciente en decúbito esternal con las extremidades posteriores extendidas cranealmente y, mediante palpación de las marcas anatómicas de superficie correspondientes, se identificó el espacio entre la séptima

²¹ Fentanest; Kern Pharma, Barcelona, España (ensayo clínico 1) o Fentadon; Dechra, Barcelona, España (ensayo clínico 3).

²² Bupivacaína 0,5%; BBraun, Barcelona, España.

²³ Morfina 1%; BBraun, Barcelona, España.

vértebra lumbar y la primera vértebra sacra. Tras el rasurado y preparación aséptica de la zona, se llevó a cabo la técnica anestésica locorregional. En el ensayo clínico 1 se aseguró la localización del espacio lumbosacro mediante la palpación adecuada de las marcas anatómicas de superficie, la ausencia de resistencia a la inyección (ensayos clínicos 1 y 2) y la técnica de gota pendiente (ensayo clínico 2) para asegurar la correcta colocación de la aguja en el espacio epidural (Torske y Dyson, 2000). De forma adicional, en todos los casos se comprobó la ausencia de sangre o líquido cefalorraquídeo en el cono de la aguja espinal antes de la administración de los fármacos. En el ensayo clínico 2, y dado que suponía un criterio de exclusión, se aseguró la absorción de la gota pendiente y la ausencia de resistencia a la inyección (el criterio para asegurar la correcta realización de la anestesia epidural fue más estricto).

En el ensayo clínico 3, se realizaron bloqueos anestésicos de las ramas nerviosas correspondientes en función de la pieza dentaria a extraer, mediante lidocaína, bupivacaína o mepivacaína perineural, según el criterio del cirujano.

6.2.3.4. Recuperación anestésica

Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico, se procedió a la recuperación del paciente, interrumpiendo para ello la administración de anestésicos (fin de la anestesia). En el grupo I del ensayo clínico 1, se cerró el vaporizador y se incrementó el flujo de gas fresco a 2 L/min. En caso de utilizar ventilación controlada mecánicamente, ésta se interrumpió y se administraron manualmente al menos dos ventilaciones por minuto. En el ensayo clínico 2, en los grupos P, PK, y PD, se interrumpió la administración del agente anestésico principal, así como del tratamiento adyuvante tras la finalización completa del procedimiento quirúrgico (finalización del vendaje de la extremidad intervenida, de las radiografías postquirúrgicas si proceden o del fin de la cirugía). En el ensayo clínico 3, en los grupos A, AK y AM, se interrumpió la administración del tratamiento adyuvante

aproximadamente 10 minutos antes de la finalización del procedimiento quirúrgico y la administración de alfaxalona tras la finalización del mismo.

En todos los casos, se contabilizó el tiempo hasta la extubación (contabilizado desde la interrupción de la administración del agente anestésico hasta la extubación del paciente), que se realizó cuando presentó reflejo deglutorio; así como el tiempo transcurrido entre el fin de la anestesia y la posición en esternal, considerada como la posición en la que el animal podía mantenerse sobre los codos flexionados y apoyados y la cabeza erguida. En el ensayo clínico 3 además se contabilizó el tiempo hasta la posición en estación. Para el cálculo de los tiempos hasta la posición en decúbito esternal en los ensayos clínicos 1 y 2, se excluyeron del análisis aquellos perros que recibieron dexmedetomidina tras la extubación.

Todos los animales se recuperaron en un ambiente tranquilo y cálido, sin ser molestados o estimulados.

Se valoró la calidad de recuperación anestésica mediante la utilización de dos escalas estandarizadas, y adaptadas a la presente Tesis Doctoral (Anexo 2). En el ensayo clínico 1 se utilizó la escala de recuperación descrita por Sams y cols. (2008) (Anexo 2.1), y en los ensayos clínicos 2 y 3 se empleó la escala de recuperación adaptada de Caines y cols. (2014) (Anexo 2.2), por contener los descriptores observados durante la recuperación anestésica en estos casos. Estas escalas fueron simplificadas en dos niveles de calidad de recuperación, aceptable o inaceptable, para facilitar el análisis estadístico posterior. En caso de producirse una recuperación con agitación y vocalización o excitación severa del paciente, se administró dexmedetomidina ($1\mu\text{g/kg}$) por vía IV. Se registró el número de pacientes que presentaron efectos adversos durante la recuperación anestésica, tales como vocalización, pedaleos, mioclonías o rigidez. En todos los casos se calculó la duración de la anestesia (desde la inducción anestésica en el ensayo clínico 1 y

desde el inicio de la infusión continua de propofol o alfaxalona en los ensayos clínicos 2 y 3, hasta el cierre de vaporizador o interrupción de la infusión continua de propofol o alfaxalona), así como la duración de la cirugía (desde la incisión hasta el último punto de sutura o cuando el cirujano consideró concluida su actividad en los procedimientos odontológicos).

En la tabla 3 se muestra un resumen de los protocolos anestésicos y monitorización empleados en cada ensayo clínico.

Tabla 3. Tabla resumen del protocolo anestésico y monitorización realizadas en los **ensayos clínicos 1, 2 y 3**.

Ensayo clínico	Premedicación	Inducción	Anestesia Locorreional	Mantenimiento	Plano anestésico	Monitorización
1	Dexmedetomidina 4 µg/kg + Metadona 0,3 mg/kg IM.	Propofol IV a dosis efecto.	Anestesia epidural lumbosacra en todos los casos.	Isoflurano (I) o TIVA de propofol (P).	Signos clínicos y BIS.	Variables fisiológicas. Dosis de mantenimiento anestésico.
2	Dexmedetomidina 4 µg/kg + Metadona 0,3 mg/kg IM.	Propofol IV a dosis efecto.	Anestesia epidural lumbosacra en todos los casos.	TIVA de propofol solo (P), o combinado con ketamina (PK) o dexmedetomidina (PD).	Signos clínicos y variables cardiovasculares.	Variables fisiológicas Dosis de mantenimiento anestésico.
3	Acepromacina 50 µg/kg + Metadona 0,3 mg/kg IM.	Alfaxalona inicial combinado con suero (A), ketamina (AK) o midazolam (AM) IV y completada con alfaxalona a dosis efecto.	Bloqueo de la rama nerviosa correspondiente, según criterio del cirujano.	TIVA de alfaxalona sola (A), o combinada con ketamina (AK) o midazolam (AM).	Signos clínicos.	Variables fisiológicas. Dosis de mantenimiento anestésico.

6.2.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado empleando el programa SPSS para Microsoft versión 22²⁴ (ensayos clínicos 1, 2 y 3).

La evaluación de la normalidad de los datos recogidos se analizó mediante el test de Shapiro-Wilk (ensayo clínico 1) o Kolmogorov-Smirnov (ensayos clínicos 2 y 3).

Para las variables cuantitativas, los datos se analizaron y se expresan como se indica a continuación. Para aquellos parámetros cuya distribución se ajustó a la normalidad, los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar ($X \pm DE$) y para su análisis se utilizó el test de la t de Student (ensayo clínico 1) o el análisis de la varianza de una vía, ANOVA, (ensayos clínicos 2 y 3), aplicando el análisis *post hoc* de Bonferroni para la comparación entre grupos. Para aquellos datos monitorizados cada cinco minutos, se calculó el promedio de los mismos desde el inicio de la cirugía hasta el final de la misma, comparándose entre los grupos de tratamiento correspondientes según el test estadístico correspondiente. Para los datos relacionados, se empleó el test de t de Student pareada (ensayo clínico 2). Para las variables discretas o cuya distribución de datos no fue normal, estos se expresan como mediana (mínimo-máximo), y se analizaron por medio de la prueba de la U de Mann-Whitney (ensayo clínico 1) o Kruskal-Wallis (ensayos clínicos 2 y 3). En este último caso, se realizaron comparaciones de dos en dos mediante la prueba U de Mann-Whitney para dos muestras independientes cuando la prueba reveló diferencias estadísticamente significativas.

Para las variables categóricas, se analizaron las frecuencias de la variable sujeto de estudio en cada uno de los grupos de tratamiento y se analizó la presencia de

²⁴ IBM SPSS Statistics v. 22, Nueva York, Estados Unidos.

diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba Q de Cochran (ensayo clínico 1) o el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher (ensayos clínicos 1, 2 y 3).

Se consideró un valor de $p < 0,05$ para establecer diferencias estadísticamente significativas.

6.2. Encuesta sobre actitudes de los veterinarios frente al uso de TIVA

6.2.1. Elaboración del cuestionario

Se ha realizado una encuesta descriptiva *online*, anónima, y voluntaria sobre la actitud de los veterinarios con interés en anestesia veterinaria hacia la aplicación de TIVA en perros.

La encuesta electrónica se desarrolló mediante la aplicación de Formularios de Google²⁵. Los datos fueron tratados de forma confidencial y las respuestas almacenadas en la base de datos de respuestas de los Formularios de Google. El acceso a las respuestas sólo se realizó por la persona encargada de analizar las respuestas de la encuesta. No se solicitaron datos personales ni direcciones de correo electrónico, salvo algunos datos demográficos como país de titulación o trabajo, para analizar los datos recogidos. El acceso a la encuesta estuvo controlado por el requisito de iniciar sesión en una cuenta de Google, a fin de evitar respuestas duplicadas. No se ofrecieron incentivos a los encuestados. El consentimiento para la utilización de los datos recopilados se solicitó al inicio del cuestionario.

La generación de las preguntas se realizó según los aspectos positivos y negativos reconocidos de la TIVA (Aguiar y cols., 2001; Caines y cols., 2014; Irwin y cols., 2009; Waelbers y cols., 2009) y la experiencia clínica de los investigadores de este trabajo, sobre los principales aspectos positivos y negativos de la utilización de TIVA en la especie canina. Una vez generado el cuestionario piloto, este se envió a 15 anestesiistas de diferentes centros de trabajo para asegurar que la encuesta era fácil de responder, breve

²⁵ Google Forms, GSuite, California, Estados Unidos.

(unos 5 minutos), y que la formulación de las preguntas, así como las categorías de las respuestas eran claras y precisas. Una vez realizadas las modificaciones oportunas en función de las sugerencias indicadas, se generó el cuestionario definitivo.

El cuestionario definitivo estuvo conformado por un total de entre 16 y 27 preguntas, en función de las respuestas del usuario. La encuesta se dividió en tres partes: 1) datos demográficos, 2) uso de TIVA en perros, cuya respuesta dividía el cuestionario en sección A (personas que habían realizado una TIVA alguna vez) y sección B (personas que no habían realizado una TIVA nunca). La sección A incluyó preguntas sobre los fármacos empleados, la frecuencia de uso y aspectos beneficiosos percibidos de la técnica en un contexto clínico y el grado de acuerdo o desacuerdo con diferentes afirmaciones sobre la TIVA en comparación con la anestesia inhalatoria (actitudes hacia la TIVA). La sección B preguntó sobre razones para no haber utilizado nunca una TIVA. Finalmente, la parte 3) consistía en una situación simulada de falta de suministro de isoflurano y preguntó el orden de preferencia por opciones alternativas a la utilización de este fármaco, como el más frecuentemente utilizado durante el mantenimiento anestésico en veterinaria (Anexo 4). Cabe destacar que algunas de las preguntas fueron deliberadamente formuladas en sentido negativo para identificar posibles barreras para el uso de la TIVA en la especie canina (por lo que el desacuerdo con las mismas supondría una actitud positiva hacia la TIVA en el aspecto indicado). En las preguntas cuya respuesta pretendía determinar la actitud del encuestado hacia diferentes aspectos relacionados con la TIVA, como la frecuencia de uso de la técnica, la presencia de ciertos efectos observados tras la realización de una TIVA, así como al grado de acuerdo o desacuerdo con diferentes afirmaciones, se emplearon escalas Likert de 4 o 5 categorías de respuesta (Allen y Seaman, 2007).

El cuestionario se diseñó para completarse aproximadamente en 5 minutos, aunque no hubo límite de tiempo para responder la encuesta.

La dirección de internet de la encuesta permaneció activa desde el 25 de mayo hasta el 14 de septiembre de 2019. Una vez finalizado el plazo de aceptación de respuestas, los datos se exportaron a una base de datos de Excel²⁶ para su procesado y análisis.

6.2.2. Población objetivo y difusión de la encuesta

La población objetivo fue de veterinarios con interés en la especialidad y/o dedicación a la anestesia. En concreto, se realizó la divulgación de la encuesta a aquellos veterinarios hispanohablantes, con interés en anestesia veterinaria, mostrado principalmente por su pertenencia a asociaciones de anestesiología veterinaria. Para ello, se contactó con asociaciones de anestesiología veterinaria de España (Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria, SEAAV) e Hispanoamérica (las más activas: Asociación de Anestesia y Analgesia Veterinaria de la República Argentina, AAAVRA; Colegio Mexicano de Anestesiología y Analgesia Veterinaria, CMAAV; y Asociación de Anestesiología Veterinaria de Chile, SAVECH) para la divulgación de la encuesta. Tanto SEAAV, AAAVRA, como CMAAV aceptaron difundir la encuesta través de correo electrónico a sus socios, y SEAAV, AAAVRA y SAVECH aceptaron difundir la encuesta a través de redes sociales. Previamente a la difusión de la encuesta, se obtuvo el informe favorable por parte del Comité de Bioseguridad de la Universidad Complutense de Madrid (Referencia: CBUCM_2019/TD002). Al inicio de la encuesta, se incluyó un consentimiento informado que era necesario leer y aceptar previo al acceso a la encuesta.

²⁶ Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Nueva York, Estados Unidos.

Aproximadamente a las dos semanas del primer envío, se envió un recordatorio a la población objetivo para intentar aumentar el grado de respuesta.

6.2.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el programa SPSS para Microsoft versión 22²⁷ para el análisis descriptivo y empleando el programa Stata²⁸ para evaluar la relación entre diversas variables.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de las diferentes preguntas de la encuesta. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico [percentil 25 – percentil 75], y las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (n) y frecuencia en porcentaje (%) sobre el total de respuestas obtenidas para cada pregunta.

Se evaluaron posibles asociaciones entre variables de interés, y se empleó un análisis de regresión logística binaria: frecuencia de uso de TIVA frente a ciertos aspectos demográficos, aspectos beneficiosos percibidos del uso de TIVA, actitudes hacia la TIVA y alternativas al uso de isoflurano, y ventajas del uso de TIVA frente a aspectos demográficos. Al evaluar la asociación entre la frecuencia de uso de TIVA y los aspectos demográficos, se tomó la categoría más baja de dichas variables como referencia. Se calculó una estimación del efecto y el intervalo de confianza (IC) del 95%, y se presentaron como Odds Ratio (OR). El análisis logístico binomial para la frecuencia de uso de TIVA se realizó comparando las categorías de respuesta de frecuencia baja de uso de la TIVA (“nunca” y “casi nunca”) frente a “a veces”, y las de frecuencia alta de uso de la TIVA (“siempre” y “casi siempre”) frente a “a veces”. A aquellos participantes de la encuesta que indicaron una frecuencia de uso de TIVA de “a veces” o superior se les

²⁷ IBM SPSS Statistics v. 22, Nueva York, Estados Unidos.

²⁸ Stata Corp LLC, 15.1, Texas, Estados Unidos.

designó como usuarios habituales. Para el análisis de los aspectos beneficiosos percibidos del uso de TIVA, así como las actitudes hacia la TIVA, solo se consideró la categoría de usuarios habituales. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para establecer diferencias estadísticamente significativas.

7. Resultados

7.1. Ensayo clínico 1: efectos clínicos de la TIVA de propofol comparada con anestesia inhalatoria

Se han incluido un total de 32 perros, que acudieron al HCVC entre septiembre de 2015 y mayo de 2016 para someterse a un procedimiento quirúrgico ortopédico en las extremidades posteriores. De estos, 28 perros completaron el estudio (14 en cada grupo). Cuatro perros fueron excluidos debido a la imposibilidad de medir la PA de forma no invasiva mediante el método oscilométrico por limitaciones de la técnica (Anexo 3.1). Los tipos de intervenciones quirúrgicas ortopédicas llevadas a cabo se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los procedimientos ortopédicos del tercio posterior realizados en el ensayo clínico 1, en los perros anestesiados con isoflurano (grupo I) o TIVA de propofol (grupo P) y anestesia epidural. Los resultados se expresan como número de animales.

Tipo de cirugía	Grupo I	Grupo P
Adelantamiento de la Tuberosidad Tibial (TTA)	6	7
Artroplastia de cadera	2	3
Biopsia de osteosarcoma	2	0
Estabilización extracapsular por rotura de ligamento cruzado	1	1
Retirada de material de osteosíntesis	2	0
Trocleoplastia	0	1
TTA y Trocleoplastia	1	2

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y P en las variables de edad, peso, sexo, grado de sedación obtenido 15 minutos tras la premedicación y dosis total de propofol en la inducción anestésica (Tabla 5).

Tabla 5. Edad, peso, sexo, nivel de sedación obtenido 15 minutos tras la premedicación anestésica, y dosis de propofol utilizada en la inducción anestésica de los perros anestesiados en el ensayo clínico 1, con isoflurano (grupo I) o TIVA de propofol (grupo P) y anestesia epidural. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, mediana (mínimo-máximo) o número de animales según corresponda.

Variable	Grupo I	Grupo P
Edad (meses)	60 $\pm$ 36	42 $\pm$ 29
Peso (kg)	29,2 $\pm$ 13,4	23,6 $\pm$ 11,6
Sexo (M/H)	8/6	7/7
Nivel de sedación	7 (1-4)	10 (5-13)
Dosis de propofol en la inducción anestésica (mg/kg)	1,9 $\pm$ 1,2	1,6 $\pm$ 0,7

La duración del procedimiento quirúrgico (contabilizado desde la incisión hasta el último punto de sutura) fue similar en ambos grupos, siendo 118 $\pm$ 50 minutos en el grupo I, y de 97 $\pm$ 19 minutos en el grupo P. Del mismo modo, la duración de la anestesia, contabilizada desde la inducción anestésica hasta el cierre del vaporizador o interrupción de la TIVA de propofol, fue similar entre ambos grupos: 194 $\pm$ 55 minutos en el grupo I y 181 $\pm$ 30 minutos en el grupo P.

La EtIso en el grupo I durante el mantenimiento anestésico fue 1,12 $\pm$ 0,15%, y la dosis de infusión media de propofol en el grupo P fue 15,0 $\pm$ 4,7 mg/kg/h.

Variables fisiológicas:

De las variables fisiológicas monitorizadas durante el mantenimiento anestésico, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y P en la FC, FR, PAS, SpO₂, PE'CO₂, temperatura esofágica ni BIS. Sin embargo, la PAM ($p = 0,021$) y PAD ($p = 0,017$) fueron significativamente mayores en el grupo P en comparación con el

grupo I. En la Tabla 6 se indican los valores promedio obtenidos para dichas variables en cada grupo de tratamiento estudiado.

Tabla 6. Variables fisiológicas monitorizadas durante la anestesia en los perros anestesiados en el ensayo clínico 1, con isoflurano (grupo I) o TIVA de propofol (grupo P) y anestesia epidural. Frecuencia cardiaca (FC; lpm), frecuencia respiratoria (FR; rpm), presiones arteriales sistólica, media y diastólica (PAS, PAM y PAD respectivamente; mmHg), saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂; %), concentración de dióxido de carbono espirado (PE'CO₂; mmHg), temperatura (°C) e índice biespectral (BIS; adimensional). Los resultados se expresan como media ± desviación estándar o mediana (mínimo-máximo) según corresponda.

Variable	Grupo I	Grupo P
FC (lpm)	72 ± 13	60 ± 19
FR (rpm)	14 ± 4	12 ± 4
PAS (mmHg)	116 ± 16	126 ± 15
PAM (mmHg)	78 ± 10	92 ± 17*
PAD (mmHg)	61 ± 15	75 ± 19*
SpO₂ (%)	98 ± 2	98 ± 1
PE'CO₂ (mmHg)	44 ± 5	41 ± 4
Temperatura (°C)	37,0 ± 0,7	37,2 ± 0,4
BIS	67 ± 5	67 ± 6

* Diferencias estadísticas respecto al grupo I ($p < 0,05$).

Puntos de intervención:

Se administró atropina a un número similar de perros en ambos grupos: 2 perros en el grupo I y 3 perros en el grupo P. Ninguno de los perros requirió la administración de dopamina. Un total de 11 de los 14 perros mantenidos con TIVA de propofol necesitaron ventilación controlada en algún momento del mantenimiento anestésico debido a una PE'CO₂ superior a 55 mmHg, frente a 2 de los 14 perros mantenidos con anestesia inhalatoria con isoflurano ($p = 0,001$). La administración de analgesia de rescate

mediante fentanilo fue similar entre ambos grupos: 4 perros en el grupo I y 2 perros en el grupo P. La administración de bolos adicionales de propofol fue similar entre los grupos: 6 perros en el grupo I y 4 perros en el grupo P, y ocurrió fundamentalmente durante el periodo de realización de radiografías postquirúrgicas.

Recuperación:

El tiempo desde el cierre de vaporizador (grupo I) o interrupción de la infusión de propofol (grupo P) hasta la extubación fue similar en ambos grupos, de 4 ± 3 minutos. El tiempo hasta la posición de decúbito esternal fue significativamente más prolongado en el grupo P en comparación con el grupo I, siendo de 13 ± 5 min y 7 ± 4 min respectivamente ($p = 0,006$).

La calidad de recuperación fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo aceptable en 10 perros del grupo I y 8 perros del grupo P. La administración de dexmedetomidina durante la recuperación anestésica fue necesaria en 9 pacientes en total, 4 en el grupo I y 5 en el grupo P, y no hubo diferencias entre grupos. No se observó regurgitación en ningún paciente.

7.2. Ensayo clínico 2: efectos clínicos de la infusión continua de ketamina o dexmedetomidina combinada con TIVA de propofol

Se han incluido un total de 52 perros, que acudieron al HCVC entre febrero de 2018 y julio de 2019. De los 52 perros inicialmente incluidos, 39 perros completaron el estudio (13 en cada grupo). Doce perros se excluyeron debido a la imposibilidad de realizar la anestesia epidural (5 perros), por extravasación del catéter IV (1 perro), la presencia de bradicardia o hipotensión antes de la administración del adyuvante (6 perros) o parada cardíaca debida a tromboembolismo (1 perro) (Anexo 3.2). Los tipos de intervenciones quirúrgicas ortopédicas llevadas a cabo se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. Distribución de los procedimientos ortopédicos del tercio posterior realizados en el ensayo clínico 2, en los perros anestesiados con propofol solo (grupo P), propofol combinado con ketamina (grupo PK) o propofol combinado con dexmedetomidina (grupo PD) y anestesia epidural. Los resultados se expresan como número de animales.

Tipo de cirugía	Grupo P	Grupo PK	Grupo PD
Adelantamiento de la Tuberosidad Tibial (TTA)	5	7	2
Artrodesis de tarso	0	0	2
Artroplastia de cadera	3	3	5
Artrotomía de rodilla	0	0	1
Estabilización extracapsular por rotura de ligamento cruzado	1	1	0
Resolución de fractura	0	2	3
Retirada de material de osteosíntesis	1	0	0
Trocleoplastia	2	0	0
TTA y Trocleoplastia	1	0	0

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos P, PK y PD en la edad, peso, sexo, sedación obtenida 15 minutos tras la premedicación anestésica, dosis de propofol en la inducción anestésica, tiempo transcurrido desde la premedicación anestésica hasta la administración del bolo de carga del tratamiento adyuvante (T_P), la duración de la infusión del tratamiento adyuvante (T_I), ni la duración de la cirugía ni la anestesia general (Tablas 8 y 9).

La dosis de infusión continua de propofol fue similar entre los grupos y tiempos evaluados (antes (T_0) y cinco minutos (T_1) después de la administración del bolo de tratamiento adyuvante, y el promedio de toda la cirugía) (Tabla 10).

Tabla 8. Edad, peso, sexo, nivel de sedación obtenido 15 minutos tras la premedicación anestésica, y dosis de propofol utilizada en la inducción anestésica de los perros anestesiados en el ensayo clínico 2, con propofol solo (grupo P), propofol combinado con ketamina (grupo PK) o propofol combinado con dexmedetomidina (grupo PD) y anestesia epidural. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, mediana (mínimo-máximo) o número de animales según corresponda.

Grupo	Edad (meses)	Peso (kg)	Sexo (M/H)	Nivel de sedación	Dosis de propofol en la inducción anestésica (mg/kg)
P	59 $\pm$ 38	20,3 $\pm$ 9,0	5/8	9 (6 – 15)	1,5 (0,5 – 2,5)
PK	59 $\pm$ 47	25,5 $\pm$ 14,6	6/7	10 (7 – 14)	1,5 (1,0 – 3,0)
PD	62 $\pm$ 44	20,1 $\pm$ 9,2	6/7	8 (5 – 14)	1,5 (1,0 – 2,5)

Tabla 9. Duración de la cirugía (desde la incisión hasta el último punto de sutura) y de la TIVA de propofol (desde el inicio hasta la interrupción de la infusión continua de propofol), duración de la infusión del tratamiento adyuvante (T_i ; desde el inicio de la infusión continua del tratamiento adyuvante hasta el fin de la misma) y tiempo transcurrido desde la premedicación hasta la administración del bolo de carga del tratamiento adyuvante (T_p) en el **ensayo clínico 2**. Los perros fueron anestesiados con propofol solo (grupo P), propofol combinado con ketamina (grupo PK) o propofol combinado con dexmedetomidina (grupo PD) y anestesia epidural. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana (mínimo-máximo) según corresponda.

Grupo	Duración de la cirugía (minutos)	Duración de la anestesia (minutos)	T_i (minutos)	T_p (minutos)
P	93 $\pm$ 35	191 $\pm$ 54	86 (36 – 864)	99 $\pm$ 28
PK	100 $\pm$ 38	211 $\pm$ 41	113 (34 – 799)	93 $\pm$ 13
PD	122 $\pm$ 44	229 $\pm$ 61	109 (20 – 815)	100 $\pm$ 16

Variables fisiológicas:

Los resultados de las variables fisiológicas monitorizadas se muestran en la Tabla 10. No hubo diferencias en las mismas entre grupos en T0, mientras que las PAM y PAD fueron significativamente más altas en el grupo PD en comparación con los grupos P ($p = 0,009$ y $p = 0,015$, respectivamente) y PK ($p = 0,001$ y $p = 0,004$, respectivamente) en T1. Al comparar la variación entre los tiempos T0 y T1 dentro de cada grupo de tratamiento, la FC disminuyó (24%, $p = 0,0003$), y las presiones arteriales aumentaron significativamente [PAS (17%, $p = 0,030$), PAM (14%, $p = 0,001$), PAD (17%, $p = 0,004$)] en el grupo PD mientras que en el grupo PK únicamente aumentó la PAS (3%, $p = 0,037$). La temperatura esofágica disminuyó en todos los grupos de T0 a T1 (0,2%, $p = 0,006$, $p = 0,011$ y $p = 0,007$ en los grupos P, PK y PD, respectivamente). La incidencia de hipoventilación tras la administración del bolo de carga del tratamiento adyuvante fue mayor en el grupo PK (6 perros) que en los grupos P y PD (un perro en cada grupo; $p =$

0,025 y $p = 0,015$, respectivamente). En cuanto a las variables fisiológicas monitorizadas durante el procedimiento, la PAM y PAD promediadas fueron mayores en el grupo PD respecto al grupo PK ($p = 0,016$ y $p = 0,015$, respectivamente) pero no respecto al grupo P. Sin embargo, no hubo diferencias entre grupos en las variables FC, FR, PAS, SpO₂, PE'CO₂ y temperatura esofágica promediadas.

Tabla 10. Variables fisiológicas monitorizadas y dosis de infusión de propofol antes (T0) y cinco minutos (T1) tras la administración del bolo de carga del tratamiento adyuvante, y promediados desde T1 hasta el fin de la cirugía (Promedio), en los perros anestesiados en el **ensayo clínico 2**, con propofol solo (grupo P), propofol combinado con ketamina (grupo PK) o propofol combinado con dexmedetomidina (grupo PD) y anestesia epidural. Frecuencia cardiaca (FC; lpm), frecuencia respiratoria (FR; rpm), presiones arteriales sistólica, media y diastólica (PAS, PAM y PAD respectivamente; mmHg), saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂; %), concentración de dióxido de carbono espirado (PE'CO₂; mmHg), y temperatura (°C). Los resultados se expresan como media ± desviación estándar o mediana (mínimo-máximo) según corresponda.

Grupo		Variable								
		FC (lpm)	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	SpO ₂ (%)	PE'CO ₂ (mmHg)	Temperatura (°C)	Dosis de propofol (mg/kg/h)
P	T0	55 ± 17	10 (4 – 25)	110 ± 7	76 ± 7	57 ± 9	99 ± 1	44 ± 5	37,3 ± 0,6	14,3 ± 3,1
	T1	53 ± 17	9 (5 – 26)	109 ± 6	75 ± 6	55 ± 7	99 ± 1	45 ± 6	37,2 ± 0,6 [‡]	14,3 ± 3,1
	Promedio	58 ± 19	9 (3 – 30)	112 ± 10	77 ± 10	57 ± 9	98 ± 1	44 ± 4	37,3 ± 0,5	14,3 ± 3,5
PK	T0	60 ± 12	10 (4 – 19)	107 ± 9	71 ± 6	51 ± 5	98 ± 1	45 ± 4	37,4 ± 0,9	15,2 ± 4,1
	T1	60 ± 20	10 (4 – 14)	111 ± 13 [‡]	73 ± 7 [†]	53 ± 9 [†]	98 ± 1	45 ± 5	37,3 ± 0,8 [‡]	14,7 ± 4,1
	Promedio	60 ± 19	10 (7 – 15)	109 ± 10	73 ± 7	53 ± 7	98 ± 1	40 ± 3	37,2 ± 0,6	14,0 ± 5,0
PD	T0	58 ± 18	9 (7 – 16)	110 ± 10	75 ± 8	57 ± 8	98 ± 1	42 ± 4	36,9 ± 0,7	16,0 ± 3,9
	T1	44 ± 14 [‡]	10 (4 – 15)	117 ± 10 [‡]	86 ± 10 ^{*‡}	67 ± 12 ^{*‡}	98 ± 1	41 ± 4	36,8 ± 0,8 [‡]	15,0 ± 4,2
	Promedio	55 ± 14	8 (6 – 14)	117 ± 9	84 ± 9 [†]	64 ± 9 [†]	98 ± 1	43 ± 4	37,2 ± 0,6	14,1 ± 4,3

* Diferencias significativas respecto al grupo P. † Diferencias significativas entre los grupos PK y PD. ‡ Diferencias significativas entre T1 y T0, dentro del mismo grupo (p < 0,05).

Puntos de intervención:

No hubo diferencias en la frecuencia de administración de dopamina ni atropina entre los grupos. Se administró dopamina a dos perros en los grupos P y PK (un perro en cada grupo), y atropina al mismo perro que necesitó dopamina en el grupo PK. El uso de ventilación controlada fue significativamente mayor en el grupo PK (12 perros) que en los grupos P y PD ($p = 0,037$, ambos; 7 perros cada uno). Ningún perro requirió la administración de bolos adicionales de propofol. No hubo diferencias significativas en la incidencia de perros que presentaron mioclonías o espasmos musculares de las extremidades anteriores, siendo 2 perros en el grupo P, 4 perros en el grupo PK y 2 perros en el grupo PD.

Recuperación anestésica:

Los resultados para la duración y calidad de la recuperación anestésicas se muestran en la Tabla 11. La calidad de la recuperación anestésica, así como la incidencia de efectos adversos fue similar entre grupos. El tiempo desde el fin de la TIVA hasta la extubación (T_{EX}) fue significativamente más corto en el grupo PK que en el grupo PD ($p = 0,031$) pero no con respecto al grupo P ni entre los grupos P y PD. Por otra parte, el tiempo desde el fin de la TIVA hasta la posición esternal (T_{ST}) fue similar entre los grupos.

Tabla 11. Características de la recuperación anestésica. Número de perros que mostraron mioclonías, pedaleo o vocalizaciones o en los que fue necesaria la administración de dexmedetomidina. Calidad de recuperación, tiempo desde la interrupción de la infusión continua de propofol hasta la extubación (T_{EX}) y hasta la posición esternal (T_{ST}) en los perros anestesiados en el **ensayo clínico 2**, con propofol solo (grupo P), propofol combinado con ketamina (grupo PK) o propofol combinado con dexmedetomidina (grupo PD) y anestesia epidural. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar o número de perros en cada grupo que mostraron el efecto indicado, según corresponda.

Grupo	Variable						
	Mioclonías	Pedaleo	Vocalización	Administración de dexmedetomidina	Calidad de recuperación (aceptable/inaceptable)	T_{EX} (minutos)	T_{ST} (minutos)
P	3	6	2	2	11/2	10 ± 5	22 ± 11
PK	2	2	4	2	11/2	$7 \pm 3^{\dagger}$	26 ± 19
PD	1	4	4	3	10/3	13 ± 7	34 ± 25

$\dagger$ Diferencias significativas entre los grupos PK y PD ($p < 0,05$).

7.3. Ensayo clínico 3: efectos clínicos de la infusión continua de ketamina o midazolam combinada con TIVA de alfaxalona

Se incluyeron en el estudio 39 pacientes de los 48 inicialmente planteados. Tras completar los primeros 39 perros incluidos (correspondientes al primer y segundo bloques de aleatorización de los casos), se observó que la mayoría de los perros mostraba una recuperación anestésica considerada inaceptable, cuestionando la validez clínica de esta combinación anestésica. Por tanto, el estudio se interrumpió y no se realizó el tercer bloque de aleatorización necesario para alcanzar el tamaño muestral calculado. Los 39 perros acudieron al HCVC entre enero de 2017 y abril de 2018 para someterse a un procedimiento odontológico consistente en tratamiento periodontal rutinario (limpieza de boca con o sin extracción de piezas dentarias) o endodoncia. De los 39 perros inicialmente incluidos en el estudio, 33 perros completaron el estudio (11 perros en cada grupo) (Anexo 3.3). Seis perros se excluyeron debido a la pérdida de uno de los accesos venosos durante el procedimiento anestésico (dos perros), hipotermia severa (temperatura rectal inferior a 35°C; 1 perro) (Brodeur y cols., 2017) e imposibilidad de medición de la PA de forma no invasiva por limitaciones de la técnica (inefectividad del manguito debido a la conformación anatómica de las extremidades de los perros, en 3 perros). La distribución de los procedimientos odontológicos realizados se muestra en la Tabla 12.

No hubo diferencias entre los grupos en la edad, peso, sexo o grado de sedación obtenido 30 minutos tras la premedicación anestésica (Tabla 13). La dosis de alfaxalona empleada en la inducción anestésica fue significativamente más alta en el grupo A que en los grupos AK ($p = 0,010$) y AM ($p = 0,034$), en los que se observó una reducción de la dosis de inducción del 30 y el 46%, respectivamente (Tabla 13). La incidencia de apnea

tras la inducción anestésica fue significativamente mayor en el grupo AK (10 perros) que en el grupo A ($p = 0,024$; 4 perros), pero similar a la del grupo AM (7 perros). La incidencia de efectos excitatorios durante la inducción anestésica, tales como agitación de cabeza o mioclonías, fue similar entre los grupos (Tabla 17).

Tabla 12. Distribución de los procedimientos odontológicos realizados en el ensayo clínico 3, en los perros anestesiados con alfaxalona sola (grupo A), alfaxalona combinada con ketamina (grupo AK) o alfaxalona combinada con midazolam (grupo AM). Los resultados se expresan como número de animales.

Tipo de procedimiento odontológico	Grupo A	Grupo AK	Grupo AM
Tratamiento periodontal rutinario (limpieza de boca)	5	5	2
Tratamiento periodontal rutinario y extracciones de piezas dentarias	4	5	5
Endodoncia	2	1	4

Tabla 13. Edad, peso, sexo, nivel de sedación obtenido 30 minutos tras la premedicación anestésica y dosis de alfaxalona empleada en la inducción anestésica en los perros anestesiados en el ensayo clínico 3, con alfaxalona sola (grupo A), alfaxalona combinada con ketamina (grupo AK) o alfaxalona combinada con midazolam (grupo AM). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, mediana (mínimo-máximo) o número de animales según corresponda.

Grupo	Edad (meses)	Peso (kg)	Sexo (M/H)	Nivel de sedación	Dosis de alfaxalona en la inducción anestésica (mg/kg)
A	102 $\pm$ 41	10,2 (3,8 – 40,5)	7/4	6 (5 – 9)	1,3 (0,5-3,5)
AK	90 $\pm$ 41	8,3 (3,1 – 32,1)	4/7	7 (6 – 11)	0,9 (0,5-1,5)*
AM	89 $\pm$ 38	19,4 (3,6 – 34,0)	7/4	8 (4 – 11)	0,7 (0,5-1,4)*

*Diferencias estadísticas respecto al grupo A ($p < 0,05$).

La duración de la cirugía, de la TIVA de alfaxalona, así como el tiempo transcurrido desde la premedicación anestésica hasta el fin de la anestesia (T_{ACP}) o el tiempo transcurrido desde la interrupción de la administración del tratamiento adyuvante

hasta la interrupción de la administración de alfaxalona ($T_{\text{CRI-A}}$) se muestran en la Tabla 14. La duración de la cirugía y de la TIVA fue significativamente menor en el grupo AK que en el grupo A ($p = 0,025$ y $p = 0,011$, respectivamente), pero similar a la del grupo AM. Tanto T_{ACP} como $T_{\text{CRI-A}}$ fueron similares entre los grupos.

*Tabla 14. Duración de la cirugía (desde el inicio hasta la finalización del procedimiento odontológico) y de la TIVA de alfaxalona (desde el inicio hasta la interrupción de la infusión continua de alfaxalona). Tiempos transcurridos desde la administración de la premedicación anestésica hasta la interrupción de la infusión continua de alfaxalona (T_{ACP}) y desde la interrupción de la infusión del tratamiento adyuvante hasta la interrupción de la infusión continua de alfaxalona ($T_{\text{CRI-A}}$) en los perros anestesiados en el **ensayo clínico 3**, con alfaxalona sola (grupo A), alfaxalona combinada con ketamina (grupo AK) o alfaxalona combinada con midazolam (grupo AM). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana (mínimo-máximo) según corresponda.*

Grupo	Duración de la cirugía	Duración de la TIVA de alfaxalona	T_{ACP}	$T_{\text{CRI-A}}$
A	72 $\pm$ 34	97 $\pm$ 31	148 (72 – 197)	8 $\pm$ 4
AK	38 $\pm$ 23*	58 $\pm$ 27*	121 (79 – 179)	7 $\pm$ 6
AM	55 $\pm$ 26	79 $\pm$ 26	136 (97 – 287)	13 $\pm$ 10

* Diferencias estadísticas respecto al grupo A ($p < 0,05$).

Las dosis medias de infusión continua de alfaxalona fueron 7,7 $\pm$ 1,9 mg/kg/h para el grupo A, 6,5 $\pm$ 1,9 mg/kg/h para el grupo AK y 5,2 $\pm$ 1,8 mg/kg/h para el grupo AM. La dosis media de infusión continua de alfaxalona fue significativamente menor en el grupo AM que en el grupo A ($p = 0,012$) pero similar a la dosis de infusión continua de alfaxalona del grupo AK. La reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona fue de 32% en el grupo AM respecto al grupo A, y del 15% en el grupo AK respecto al grupo A. Considerando la duración de la infusión de alfaxalona, la dosis media total de alfaxalona fue significativamente mayor en el grupo A [10,9 (8,8 – 31,3) mg/kg/h] que

en el grupo AK [6,3 (3,3 – 15,6) mg/kg/h; $p = 0,009$] y que en el grupo AM [7,5 (3,9 – 12,6) mg/kg/h; $p = 0,001$], pero similar entre los grupos AK y AM. Al comienzo del procedimiento quirúrgico, el número de perros que precisaron un incremento en la dosis de infusión continua de alfaxalona fue significativamente mayor en el grupo A (10 perros) en comparación con los grupos AK (4 perros; $p = 0,024$) y AM (1 perro; $p = 0,0001$).

El número de perros en los que se realizó un bloqueo anestésico fue similar entre los grupos, siendo de 7 perros en el grupo A, 4 perros en el grupo AK y 6 perros en el grupo AM). La incidencia de parpadeos o mioclonías durante el mantenimiento anestésico fue similar entre los grupos (Tabla 17). Además, el cirujano comentó en diversas ocasiones no sentirse cómodo con la presencia de dichos efectos.

Variables fisiológicas:

Las variables fisiológicas monitorizadas durante la anestesia fueron similares entre los grupos A, AK y AM en la FC, FR, PAS, PAM, PAD, SpO₂, PE'CO₂ y temperatura rectal. En la Tabla 15 se indican los valores promedio obtenidos para dichas variables en cada grupo de tratamiento estudiado.

Puntos de intervención:

La frecuencia de administración de dopamina fue similar entre los grupos, siendo necesaria en 2, 4 y 3 perros en los grupos A, AK y AM respectivamente. No se administró atropina a ningún perro del estudio. La ventilación controlada se realizó en un número de pacientes similar en todos los grupos. Así, el uso de ventilación controlada fue necesario en 6, 8 y 8 perros de los grupos A, AK y AM, respectivamente. Se administraron bolos adicionales de alfaxalona en 8 perros en el grupo A, 6 perros en el grupo AK y 6 perros en el grupo AM. La administración de analgesia de rescate fue necesaria en 7 perros en el grupo A, 8 perros en el grupo AK y 3 perros en el grupo AM, que necesitaron la

administración de fentanilo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la administración de bolos adicionales de alfaxalona ni de fentanilo.

Tabla 15. Variables fisiológicas monitorizadas durante la anestesia en los perros anestesiados en el **ensayo clínico 3**, con alfaxalona sola (grupo A), alfaxalona combinada con ketamina (grupo AK) o alfaxalona combinada con midazolam (grupo AM). Frecuencia cardiaca (FC; lpm), frecuencia respiratoria (FR; rpm), presiones arteriales sistólica, media y diastólica (PAS, PAM y PAD respectivamente; mmHg), saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂; %), concentración de dióxido de carbono espirado (PE´CO₂; mmHg), y temperatura (°C). Los resultados se expresan como media ± desviación estándar o mediana (mínimo-máximo) según corresponda.

Grupo	Variable							
	FC (lpm)	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	SpO ₂ (%)	PE´CO ₂ (mmHg)	Temperatura (°C)
A	97 ± 14	8 (4 – 22)	107 (81 – 118)	71 ± 9	52 ± 8	97 ± 1	42 ± 5	36,9 ± 0,5
AK	97 ± 17	9 (7 – 23)	107 (90 – 134)	70 ± 9	52 ± 9	97 ± 1	41 ± 6	37,1 ± 0,5
AM	101 ± 28	10 (6 – 19)	106 (89 – 126)	69 ± 7	50 ± 7	97 ± 1	44 ± 6	36,9 ± 0,5

Recuperación:

El tiempo desde el fin de la anestesia (interrupción de la administración de alfaxalona) hasta la extubación, posición de decúbito esternal y posición en estación de los pacientes fue similar entre los grupos de tratamiento. Los datos sobre la duración de la recuperación se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Duración de la recuperación anestésica (calculada desde la interrupción de la infusión continua de alfaxalona) en los perros anestesiados en el ensayo clínico 3, con alfaxalona sola (grupo A), alfaxalona combinada con ketamina (grupo AK) o alfaxalona combinada con midazolam (grupo AM). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana (mínimo-máximo) según corresponda.

Grupo	Tiempo hasta la extubación	Tiempo hasta la posición esternal	Tiempo hasta el decúbito de pie
A	7 (1 – 32)	55 $\pm$ 17	70 (44 – 152)
AK	5 (1 – 21)	46 $\pm$ 31	76 (24 – 179)
AM	10 (5 – 72)	45 $\pm$ 24	69 (35 – 155)

Los datos sobre la calidad de recuperación anestésica y los efectos adversos observados durante la misma se muestran en la Tabla 17. Un mayor número de perros tuvieron una recuperación anestésica de baja calidad, considerada inaceptable, en el grupo A respecto a los grupos AK y AM ($p = 0,010$, ambos grupos). La incidencia de vocalizaciones durante la recuperación anestésica fue significativamente mayor en el grupo A respecto al grupo AK ($p = 0,024$) pero similar a la del grupo AM ($p = 0,063$); y la administración de dexmedetomidina fue significativamente mayor en el grupo A que en los grupos AK y AM ($p = 0,010$, ambos grupos).

Tabla 17. Efectos adversos observados durante la inducción anestésica (I), el mantenimiento anestésico (M) y la recuperación anestésica (R) en los perros anestesiados en el **ensayo clínico 3**, con alfaxalona sola (grupo A), alfaxalona combinada con ketamina (grupo AK) o alfaxalona combinada con midazolam (grupo AM). Los resultados se expresan como número de perros en cada grupo que mostraron el efecto indicado.

Grupo	Variable							
	Agitación de cabeza (I)	Mioclónías (I)	Mioclónías (M)	Parpadeo (M)	Vocalizaciones (R)	Mioclónías (R)	Pedaleo (R)	Administración de dexmedetomidina (R)
A	3	6	7	4	10	10	6	9
AK	3	3	3	4	4*	8	2	3*
AM	4	4	5	2	5	11	7	3*

* Diferencias estadísticas respecto al grupo A ($p < 0,05$).

7.4. Encuesta sobre actitudes de los veterinarios frente al uso de TIVA

El cuestionario se envió por correo electrónico a un total de 310 miembros de la SEAAV, 148 miembros de la AAAVRA y 50 miembros del CMAAV, además de la difusión por redes sociales. Un total de 300 personas respondieron la encuesta. De estos, 261 (87%) respondieron a todas las preguntas que contenía la encuesta según su respuesta.

Aspectos demográficos

Un 52% (155) de los encuestados eran hombres y un 48% (143) eran mujeres, respecto al número de personas que respondió esta pregunta (n=298). El porcentaje de encuestados con menos de 5 años de experiencia clínica fue del 39% (117), un 30% (89) tenía entre 6-10 años de experiencia y un 31% (93) tenía más de 11 años de experiencia clínica (n=299). El país de titulación en veterinaria y el país de trabajo actual se indican en las Figuras 8 y 9, respectivamente.

Un 48% (143) de los encuestados indicó que tenía un nivel de especialización bajo en anestesia, es decir, que no se dedicaba de forma exclusiva a la anestesia veterinaria y no poseía una titulación oficial (diplomatura del Colegio Europeo o Americano de Anestesia o Analgesia Veterinaria, ECVA o ACVA respectivamente). Un 44% (133) indicó que poseía un nivel de especialización intermedio, y se dedicaba de forma exclusiva a esta área, aunque no poseía el título de diplomado. Y un 8% (24) señaló que su grado de especialización era alto (dedicación exclusiva a la anestesia veterinaria y título de diplomado) (n=300). La máxima titulación que poseían los encuestados en anestesiología veterinaria se indica en la Tabla 18.

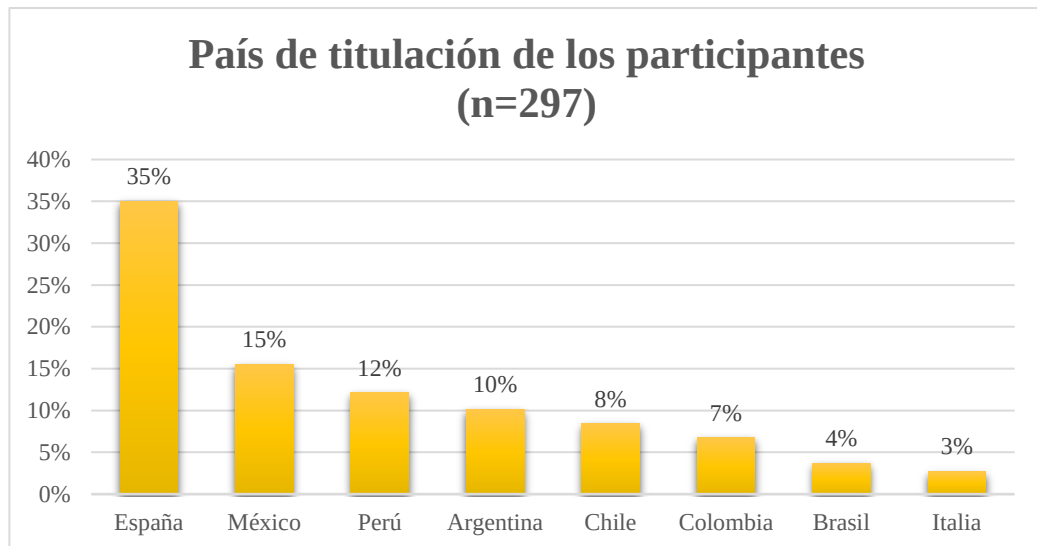


Figura 8. País de titulación en veterinaria de las personas que respondieron la encuesta sobre actitudes de los veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia hacia el uso de anestesia total intravenosa (TIVA) en la especie canina. Los datos se expresan como porcentaje (%) sobre el total de respuestas obtenidas para la pregunta de país de titulación (n=297). Los datos representan aquellos países con un porcentaje superior al 1% de los encuestados.

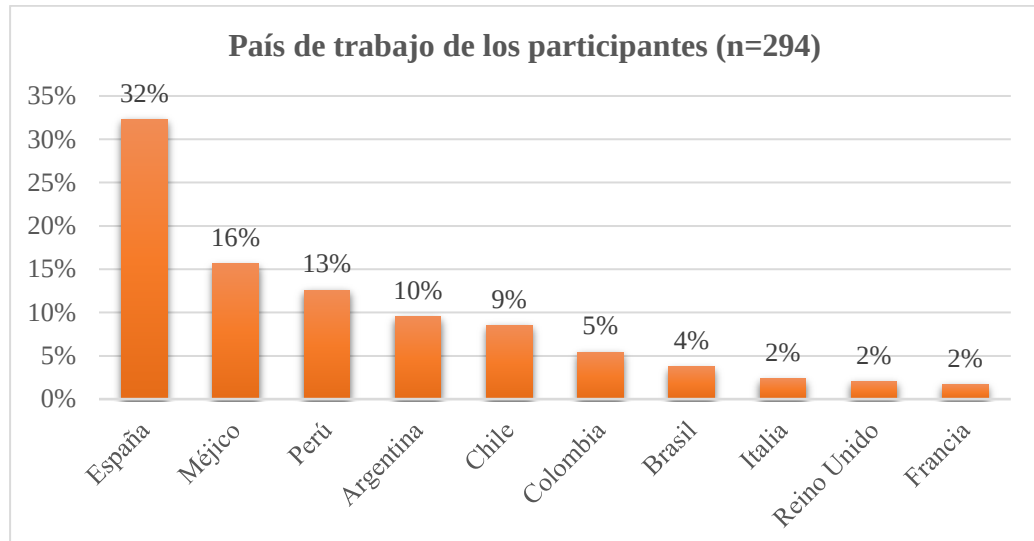


Figura 9. País de trabajo de las personas que respondieron a la encuesta sobre actitudes de los veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia hacia el uso de anestesia total intravenosa (TIVA) en la especie canina. Los datos se expresan como porcentaje (%) sobre el total de respuestas obtenidas para la pregunta de país de trabajo actual (n=294). Los datos representan aquellos países con un porcentaje superior al 1% de los encuestados.

Tabla 18. Máxima titulación que posee en anestesiología veterinaria. ECVA, Colegio Europeo de Anestesia y Analgesia Veterinaria; ACVA, Colegio Americano de Anestesia y Analgesia Veterinaria. Los datos se expresan como respuestas en porcentaje (%) del total de respuestas obtenidas para esta pregunta (n=300), y como número de respuestas (n) por cada categoría.

Máxima titulación de especialización en anestesia	Respuestas (%)	Respuestas (n)
Ninguno	15	44
Formación continua	4	12
Doctorado	2	7
Internado de anestesia	19	56
Curso de postgrado	30	90
Certificación nacional	17	53
Residencia ECVA o ACVA	5	14
Diplomatura ECVA o ACVA	8	24

Un 18% (54) de los encuestados indicó que trabajaban en un centro público, mientras que el 82% (246) trabajaban en uno privado (n=300). El número de veterinarios que trabajaban en sus centros fue de 5 [3-10], de los cuales 2 [1-3] realizaban la anestesia. Un 76% (223) de los encuestados indicó que los centros contaban con menos de 5 personas trabajando como asistentes técnicos veterinarios (ATVs), el 17% (48) con entre 5 y 10 ATVs y el 7% (21) con más de 15 ATVs (n=292). El número de perros que cada encuestado anestesiaba semanalmente, fue de 6 [4-10]. Un 55% (164) de los encuestados no disponía de ningún sistema de recogida y extracción o eliminación de gases en su centro de trabajo, un 26% (78) disponía de un sistema de tipo pasivo, un 15% (44) de un sistema activo y el 4% (14) contaban con ambos tipos de sistema (n=300).

Uso de la TIVA

De las 300 personas que respondieron la encuesta, el 92% (275) habían empleado TIVA alguna vez mientras que un 8% (25) no la habían utilizado nunca. De las personas que indicaron que habían utilizado TIVA alguna vez, un 85% (231) había utilizado únicamente propofol, un 2% (7) había utilizado únicamente alfaxalona y un 13% (35) había utilizado ambos fármacos a lo largo de su experiencia clínica. De estos, el 90% (245) había empleado una combinación de fármacos al emplear TIVA, frente al 10% (28 personas) que los había empleado como único agente durante el mantenimiento anestésico (n=273).

En cuanto a la frecuencia de uso de TIVA como técnica para el mantenimiento anestésico en la especie canina, un 24% (66) de los encuestados señaló que casi nunca o nunca empleaba la TIVA en su actividad anestésica habitual, frente a un 36% (100) que la utilizaba siempre o casi siempre. Por otra parte, un 40% (109) de los encuestados la utilizaba a veces.

Se encontraron asociaciones significativas entre la frecuencia alta de uso de TIVA y el nivel de especialización en anestesiología veterinaria (OR= 2,1; IC95: 1,2-3,8; $p = 0,010$), los años de experiencia clínica (OR= 2,6; IC95: 1,3-5,1; $p = 0,006$), el número de veterinarios que realizaban anestesia en el centro (OR=4,1; IC95: 2,0-8,6; $p < 0,001$) y la disponibilidad de un sistema de extracción y eliminación de gases anestésicos (OR=5,0; IC95: 2,7-9,2; $p < 0,001$). Por tanto, hubo una mayor proporción de los encuestados que empleaba la TIVA siempre o casi siempre cuando: tenían un nivel de especialización bajo (58%) comparado con un nivel de especialización intermedio (39%), o tenían menos de 5 años de experiencia clínica (47%) comparado con 6-10 años (22%). Del mismo modo, hubo una mayor proporción de los encuestados que usaba la TIVA frecuentemente cuando había un único veterinario que realizara la anestesia en el centro (61%) en

comparación a cuando había 3 o más veterinarios (27%), y cuando no disponían de sistema de extracción y eliminación de gases (64%) respecto a cuando sí disponían del mismo (26%). No se encontraron asociaciones significativas entre la frecuencia baja de uso de TIVA y los aspectos demográficos de los encuestados.

Los resultados sobre los aspectos beneficiosos observados por los encuestados que habían empleado TIVA alguna vez se recogen en la Figura 10. Hubo una mayor proporción de encuestados que percibieron como beneficio de la TIVA su facilidad de uso (52%) que de los que percibieron baja facilidad de uso (17%) (OR= 5,3; IC95: 1,7-16,6; $p = 0,004$), cuando los encuestados utilizaban la TIVA siempre o casi siempre. No se encontraron otras asociaciones significativas entre la frecuencia alta de uso de TIVA y los beneficios percibidos por los encuestados. Tampoco se encontraron asociaciones significativas entre los beneficios percibidos y los aspectos demográficos.

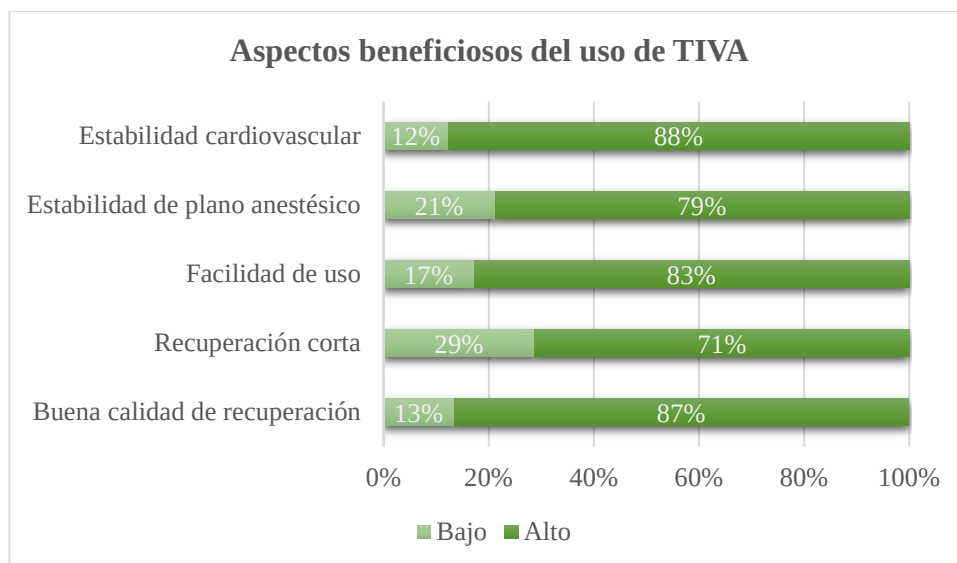


Figura 10. Aspectos beneficiosos del uso de anestesia total intravenosa (TIVA) percibidos por los encuestados que habían empleado TIVA alguna vez (n=275). Los datos se expresan como porcentaje (%) de personas que percibían cada beneficio en base al número de personas que respondió a cada uno de ellos: bajo (percibían nada o poco el beneficio indicado) o alto (percibían bastante o mucho el beneficio indicado).

Actitudes hacia la TIVA

Los resultados sobre el grado de acuerdo o desacuerdo que manifestaron los encuestados que habían empleado TIVA alguna vez, respecto a diferentes afirmaciones sobre la TIVA en comparación con la anestesia inhalatoria se muestran en la Figura 11. Cuando los encuestados utilizaban TIVA siempre o casi siempre, hubo una mayor proporción de los mismos que estuvo en desacuerdo con un mayor coste de la TIVA (60%) (OR= 2,1; IC95: 1,1-4,3; $p = 0,034$), una mayor dificultad de la técnica (59%) (OR= 2,5; IC95: 1,3-4,9; $p = 0,006$), equipamiento para TIVA más difícil de utilizar (53%) (OR= 3,3; IC95: 1,4-7,9; $p = 0,008$) y con considerar la utilización de TIVA únicamente en procedimientos en los que estuviera indicada dicha técnica (72%) (OR= 7,1; IC95: 3,3-15,0; $p < 0,001$), en comparación con los encuestados que estaban de acuerdo con estas afirmaciones. No se encontraron asociaciones significativas entre la frecuencia alta de uso de la TIVA y la opinión sobre que el equipamiento fuera económicamente inasequible, la mayor depresión cardiovascular o respiratoria, la menor estabilidad de plano anestésico o la recuperación anestésica más prolongada con la TIVA.

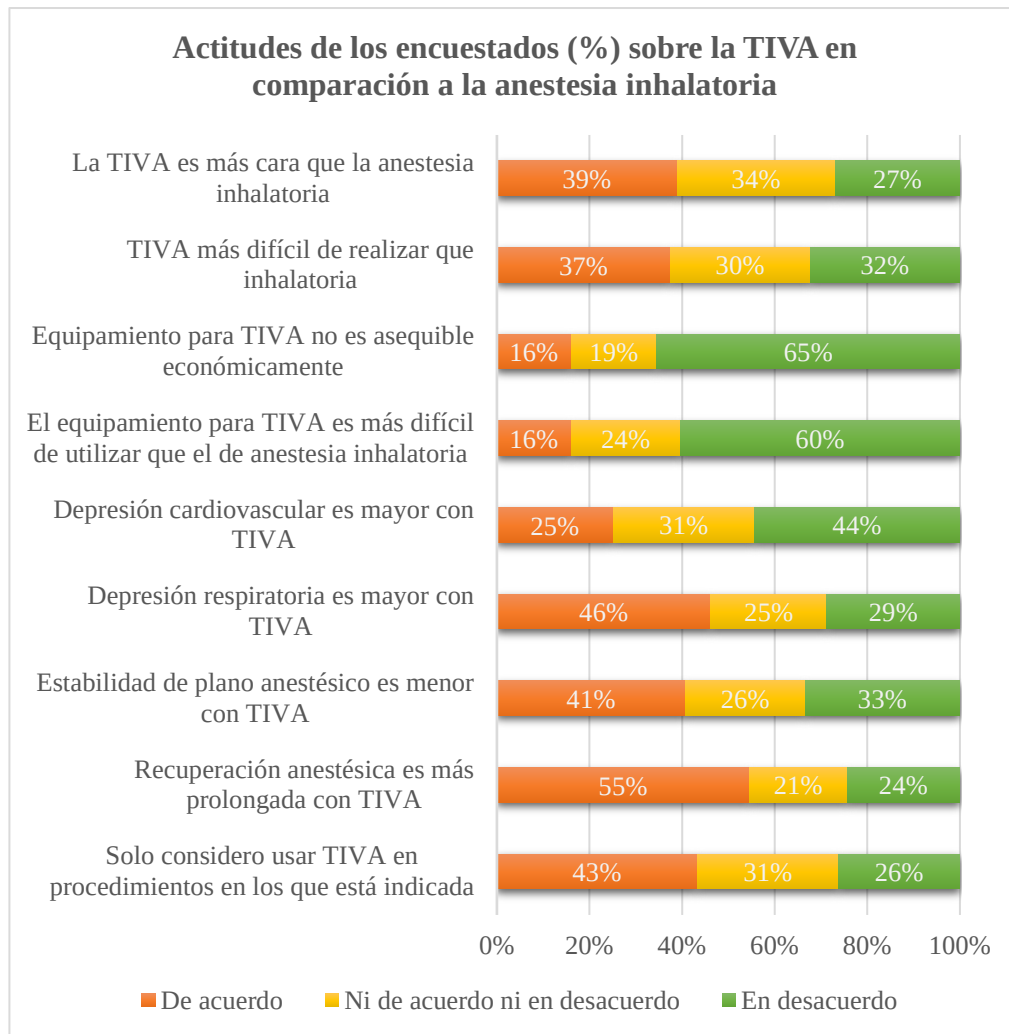


Figura 11. Grado de acuerdo/desacuerdo de los encuestados que habían utilizado anestesia total intravenosa (TIVA) alguna vez (n=275), sobre diferentes aspectos de la TIVA en relación con la anestesia inhalatoria. Los datos se expresan como porcentaje (%) de personas que respondió a cada una de las afirmaciones: de acuerdo (totalmente de acuerdo y de acuerdo), ni de acuerdo ni en desacuerdo o en desacuerdo (totalmente en desacuerdo y en desacuerdo).

De las personas que no habían realizado nunca una TIVA en la especie canina (25 personas), las razones para ello se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Razones de no uso de la anestesia total intravenosa (TIVA) en los encuestados que no habían empleado nunca una TIVA en la especie canina (n=25). Los datos se expresan como respuestas en porcentaje (%) de la frecuencia de aparición de cada razón (n) respecto al total de respuestas (n=25 personas).

Razón	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)
Falta de familiaridad con el uso de la TIVA	92	23
Falta de equipamiento (bomba de infusión)	32	8
No decido el protocolo en mi centro de trabajo	32	8
Mayor dificultad de la TIVA	20	5
Mayor coste de la TIVA	12	3
Mayor depresión cardiovascular	8	2
Contraindicación por el tipo de paciente o procedimiento	4	1
Mayor depresión respiratoria	4	1
Mayor duración de la recuperación	0	0

Una persona indicó otra razón adicional, que fue “facilidad de uso del mantenimiento inhalatorio”, por lo que se añadió a la razón de ‘Mayor dificultad de la TIVA’.

Alternativas al uso de isoflurano

Ante una situación de falta de suministro de isoflurano por tiempo indefinido, el orden de preferencia general ante diferentes alternativas para llevar a cabo el mantenimiento anestésico en la especie canina se indica en la Tabla 20. De forma general, el orden de preferencia de primera a cuarta opción sería el uso de sevoflurano u otro inhalatorio (59%), seguido de realización de TIVA (47%); como tercera opción se plantean la realización de sedación profunda con fármacos inyectables (46%), mientras que la suspensión de la actividad anestésica sería la última opción elegida (52%).

Tabla 20. Grado de preferencia de los encuestados sobre diferentes técnicas de mantenimiento anestésico alternativas al uso de isoflurano. Los datos se expresan como respuestas en porcentaje (%) del total de respuestas (n=300 personas). TIVA: anestesia total intravenosa.

Alternativa al uso de isoflurano	Sevoflurano / otro inhalatorio	TIVA	Sedación profunda	Suspensión de la actividad anestésica
Grado de preferencia	Respuestas (%)			
Primera opción	59	39	16	3
Segunda opción	21	47	30	5
Tercera opción	16	13	46	40
Cuarta opción	4	1	8	52

En los encuestados con una frecuencia baja de uso de la TIVA, hubo una mayor proporción de los encuestados que indicaron como primera opción emplear técnicas de anestesia inhalatoria mediante otro agente anestésico, en comparación con elegirla como tercera opción (44% frente a 6%, respectivamente) (OR= 11,7; IC95: 1,5-91,6; $p = 0,019$). También hubo una menor proporción de encuestados que eligió TIVA como primera opción en comparación con los encuestados que eligieron la TIVA como segunda opción (19% frente a 44%) (OR= 3,6; IC95: 1,5-8,3; $p = 0,003$). Por el contrario, en los encuestados con una frecuencia alta de uso de TIVA, hubo una mayor proporción de los encuestados que eligió TIVA como primera opción en comparación con opciones posteriores (63%) (OR= 3,6; IC95: 1,9-6,7; $p < 0,001$), mientras que hubo una menor proporción de los encuestados que eligió anestesia inhalatoria como primera opción (26%) (OR= 4,7; IC95: 2,5-10,0; $p < 0,001$), cuando usaban TIVA siempre o casi siempre.

8. *Discusión*

Los resultados de la presente Tesis Doctoral confirman la eficacia clínica de la TIVA de propofol en la especie canina y las ventajas de dicha técnica, manteniendo valores de PA más altos en comparación con la anestesia inhalatoria con isoflurano empleando dosis reducidas de anestésicos inyectables durante el mantenimiento anestésico. Aunque los eventos ocurridos durante el mantenimiento anestésico están influenciados por otros elementos del protocolo anestésico empleado, tales como la premedicación administrada o el uso de técnicas de anestesia locorregional, en general, la realización de una TIVA mantiene una buena estabilidad cardiovascular en el paciente y un plano anestésico estable, sin que ello implique una recuperación prolongada. Como aspecto negativo puede producir un mayor grado de depresión respiratoria, que se maneja fácilmente con el uso de ventilación controlada. La calidad de la recuperación tras una TIVA, aunque puede verse modificada por diversos factores que no han sido evaluados en este trabajo, varía sustancialmente en función del anestésico IV empleado, pudiendo limitar la utilidad clínica de la TIVA con alfaxalona. La TIVA se ha descrito como una técnica fiable, adecuada y segura en anestesiología veterinaria, aunque la falta de familiaridad con la técnica limita el grado de utilización y los aspectos beneficiosos percibidos por los veterinarios con interés en anestesia. Sin embargo, los resultados de la encuesta muestran que los veterinarios conocen en gran medida las ventajas confirmadas por este trabajo, aunque no se plantean su utilización como primera opción para llevar a cabo la anestesia general en pacientes de la especie canina, por lo que sería necesario investigar los factores reales asociados.

8.1. Plano anestésico y dosis empleada

Las condiciones en las que se planteó la evaluación de la TIVA de propofol en la presente Tesis Doctoral fueron la inclusión de pacientes sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior con la concurrente realización de anestesia epidural. Esta técnica fue

seleccionada con el fin de permitir una anestesia equilibrada tratando de disminuir la dosis de infusión continua de propofol (Jones, 2001). En este sentido, se ha pretendido valorar si la adición de fármacos adyuvantes a la TIVA de propofol permite una mayor reducción de la dosis media de infusión continua de propofol, al mantener un plano anestésico quirúrgico superficial o medio. Aunque la utilización de anestesia epidural ha permitido emplear una dosis de infusión continua de propofol en un rango inferior al previamente descrito por otros autores (Murrell y cols., 2005; Suarez y cols., 2012), los resultados de este trabajo indican que ni la administración de ketamina ni de dexmedetomidina en infusión continua, a las dosis estudiadas, en combinación con anestesia epidural, han permitido disminuir los requerimientos anestésicos de propofol en perros en las condiciones evaluadas.

El plano anestésico que se mantuvo en los pacientes anestesiados con isoflurano o TIVA de propofol (ensayo clínico 1) fue quirúrgico considerado entre superficial y medio en base a la evaluación de los signos clínicos utilizados para ello (presencia de reflejo palpebral, posición del globo ocular y presencia de tono mandibular). Además, los valores registrados de BIS fueron similares en ambos grupos. Esta similitud en los valores de BIS obtenidos en ambos grupos de tratamiento sugiere, por tanto, que las dosis utilizadas de propofol e isoflurano durante el mantenimiento anestésico de estos pacientes fueron equipotentes, como se ha señalado previamente por otros autores (Bleijenberg y cols., 2011). Valores de BIS similares a los registrados en este ensayo clínico se han correlacionado previamente con un plano anestésico adecuado para la realización de un procedimiento quirúrgico en perros anestesiados mediante anestesia inhalatoria con isoflurano (de Mattos-Junior y cols., 2011).

La dosis media de infusión continua de propofol obtenida en el primer estudio, $15,0 \pm 4,7$ mg/kg/h, es inferior a la empleada por Sarotti y cols. (2016) para el

mantenimiento anestésico de perros sometidos a intervenciones ortopédicas del tercio posterior bajo anestesia espinal, en el que la dosis media de propofol empleada fue 24,6 mg/kg/h. Sin embargo, las concentraciones espiradas medias de isoflurano en nuestro estudio ($1,12 \pm 0,15\%$) fueron similares a las observadas por Sarotti y cols. (2016) [1% (0,8-1,2%)]. Dado que en dicho estudio los autores no llevaron a cabo ninguna valoración para asegurar la equipotencia en las dosis de fármacos anestésicos utilizadas ni para ajustar las dosis empleadas según los signos clínicos de plano anestésico, en el mantenimiento anestésico, esta diferencia en la dosis media de infusión continua de propofol podría sugerir que se mantuviera un plano anestésico más profundo en los pacientes anestesiados con TIVA de propofol en el estudio de Sarotti y cols. (2016). Esto podría explicar la menor dosis de infusión continua de propofol utilizada en nuestro caso. Aunque en nuestro caso se administraron fármacos sedantes tales como dexmedetomidina y agonistas totales opioides de mayor duración como la metadona, en comparación con una premedicación basada en un agonista opioide de menor duración (fentanilo) en el estudio de Sarotti y cols. (2016), las concentraciones espiradas medias de isoflurano fueron similares. Estos resultados podrían sugerir una posible falta de equipotencia en los grupos de propofol e isoflurano en el estudio de Sarotti y cols (2016). Estudios previos, realizados en perros no premedicados, han descrito la utilización de dosis mayores de propofol en infusión continua para el mantenimiento anestésico, de 36 ± 6 mg/kg/h (Kennedy y Smith, 2015), mientras que se observaron requerimientos anestésicos de propofol menores, de hasta 9-18 mg/kg/h, cuando se administraron fármacos sedantes y analgésicos en la premedicación anestésica (Hughes y Nolan, 1999; Vainio, 1991). También es probable que la realización de una técnica anestésica locorreional, como es la epidural lumbosacra, haya permitido disminuir la dosis de fármacos anestésicos, en comparación a su no utilización (Jones, 2001).

En algunos casos, en el ensayo clínico 1, fue necesario el uso de bolos adicionales de propofol para profundizar el plano anestésico de los pacientes anestesiados con isoflurano o con TIVA de propofol. Es posible que la manipulación de los pacientes durante la realización de radiografías postquirúrgicas produjese una disminución del plano anestésico que requiriese la administración de bolos adicionales, además del incremento de la dosis de infusión continua de propofol.

En estudios previos, la administración en infusión continua tanto de ketamina (Boscan y cols., 2005) como de dexmedetomidina (Pascoe y cols., 2006a; Uilenreef y cols., 2008) ha demostrado una disminución de las necesidades de isoflurano dependiente de la dosis en perros. En condiciones experimentales, se observó que dosis de ketamina y dexmedetomidina equivalentes a las empleadas en el ensayo clínico 2 permitieron disminuir los requerimientos de propofol aproximadamente un 30% durante el mantenimiento anestésico (Reed y cols., 2015; Smith y cols., 2017). Este hecho sugiere que las dosis utilizadas en el ensayo clínico 2 son equipotentes, al haberse descrito un efecto similar en la reducción de requerimientos de propofol con ambos fármacos. La dosis de infusión continua de propofol descrita en dichos estudios, cuando se administró únicamente este fármaco durante el mantenimiento anestésico, se sitúa en el rango de 40-46 mg/kg/h (Reed y cols., 2015; Smith y cols., 2017), que es superior a la empleada en los perros anestesiados con TIVA de propofol en el ensayo clínico 2. Además, la dosis media de infusión continua de propofol de 14,3 mg/kg/h es menor que la descrita (20-25 mg/kg/h) en estudios en los que se realizaron procedimientos quirúrgicos en perros premedicados (Murrell y cols., 2005; Suarez y cols., 2012).

La anestesia epidural produce un efecto reductor de las dosis de anestésicos en perros (Tusell y cols., 2005; Valverde y cols., 1989), tanto inhalatorios como intravenosos. El uso de anestesia epidural durante ovariectomías en perras permitió

una reducción de la dosis de infusión continua de propofol desde 24 mg/kg/h iniciales a 9 mg/kg/h (Tusell y cols., 2005). Por tanto, es probable que la realización de anestesia epidural haya permitido una disminución de los requerimientos anestésicos de propofol durante el mantenimiento anestésico tanto en los perros anestesiados del ensayo clínico 1 como en los del ensayo clínico 2, sin que la administración de las infusiones continuas de ketamina y dexmedetomidina, en el último caso, haya permitido una reducción adicional de la dosis de infusión continua de propofol. Dado que no se ha evaluado el efecto de estos fármacos adyuvantes sin el efecto de la anestesia epidural, no es posible determinar la magnitud de la reducción de la dosis de propofol en ausencia de la misma.

La monitorización del plano anestésico varía entre el ensayo clínico 1 y el ensayo clínico 2, debido a un refinamiento de la metodología. Aunque en ambos ensayos clínicos prevalece la evaluación de signos clínicos tales como el reflejo palpebral, el tono mandibular y la posición del globo ocular, en el ensayo clínico 1 se empleó la monitorización del BIS, mientras que en el ensayo clínico 2 se empleó también la evaluación de las variables hemodinámicas de FC y PAM. Una razón de esta modificación es que la monitorización del BIS puede verse modificada en función del anestésico empleado, como es el caso de la ketamina que se evalúa en el ensayo clínico 2 (March y Muir, 2005), por lo que no debe utilizarse como única medida de control de la profundidad anestésica (Bleijenberg y cols., 2011). Por otra parte, al emplear un criterio más estricto de confirmación de una realización correcta de la técnica de anestesia epidural en el ensayo clínico 2, la variación de la actividad del sistema nervioso autónomo (mediante variaciones de la FC y PAM) puede servir para evaluar la profundidad anestésica en el ensayo clínico 2, en lugar de considerarlo como criterio para administrar analgesia de rescate (ensayo clínico 1) (Haskins, 2015). En el ensayo clínico 2 se realizó un control más preciso de la profundidad anestésica mediante la utilización de un árbol

de decisión de ajuste del plano anestésico, así como un criterio de inclusión más estricto en base a la realización de la epidural. Es posible que ambas circunstancias hayan favorecido un plano anestésico más estable en el ensayo clínico 2, y podrían explicar que ningún perro requiriese la administración de bolos adicionales de propofol en el ensayo clínico 2.

Para evaluar la TIVA de alfaxalona, la presente Tesis Doctoral planteó como hipótesis que el mantenimiento anestésico con una infusión continua de este fármaco combinada con infusiones continuas IV de ketamina o midazolam, en pacientes de la especie canina sometidos a procedimientos odontológicos, permitiría una disminución de la dosis de infusión continua de alfaxalona tanto durante la inducción como durante el mantenimiento anestésico. Los resultados de este estudio demuestran que la utilización de midazolam permitió reducir tanto la dosis de inducción anestésica como la dosis de infusión continua de alfaxalona durante el mantenimiento anestésico en estos pacientes, mientras que la administración de ketamina únicamente permitió reducir la dosis de inducción de alfaxalona.

En este estudio, tanto la administración de ketamina (2 mg/kg) como la de midazolam (0,2 mg/kg) permitió una reducción de la dosis de inducción anestésica de alfaxalona del 30 y 46%, respectivamente. Estudios recientes han descrito el efecto de estos fármacos sobre la dosis de inducción anestésica de alfaxalona, observándose una reducción de la misma de entre un 33 y un 62% al emplear midazolam, y de entre un 42 y un 48% al utilizar ketamina (Italiano y Robinson, 2018; Liao y cols., 2017; Muñoz y cols., 2017; Zapata y cols., 2018). La explicación de este hallazgo se ha atribuido a un posible efecto sinérgico o aditivo al combinar ketamina o midazolam con alfaxalona (Liao y cols., 2017; Seo y cols., 2015). La magnitud de dicho efecto reductor en la dosis de

inducción de alfaxalona está probablemente influenciada por diversos factores, tales como la dosis empleada del fármaco adyuvante, el nivel de sedación de los perros previo a la inducción anestésica, la velocidad de administración del fármaco, o la dosis inicial de alfaxalona administrada previamente a la administración del fármaco adyuvante (Bauquier y cols., 2017; Italiano y Robinson, 2018).

El midazolam en infusión continua disminuye los requerimientos anestésicos intraoperatorios de anestésicos, con una reducción de la concentración alveolar mínima de isoflurano del 30% (Seddighi y cols., 2011) a una dosis superior (0,6 mg/kg/h) a la empleada en el ensayo clínico 3 (0,4 mg/kg/h). Aunque no existen estudios similares que evalúen el efecto reductor de midazolam durante protocolos de TIVA en la especie canina, la reducción de la dosis de infusión continua observada en este ensayo clínico (32%) con una dosis menor de midazolam podría explicarse por un posible efecto sinérgico del midazolam al combinarlo con alfaxalona (Seo y cols., 2015). El efecto agonista de ambos fármacos sobre el receptor GABA_A podría haber incrementado sus efectos sedantes, relajantes musculares y anestésicos (Muñoz y cols., 2017), propiciando la reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona observada. Varios autores han descrito el efecto reductor de las necesidades de anestésico con una infusión continua de ketamina, al emplearse durante la anestesia inhalatoria con isoflurano o una TIVA de propofol, en la especie canina (Boscan y cols., 2005; Kennedy y Smith, 2015; Reed y cols., 2015; Solano y cols., 2006). Dichos estudios emplean una dosis de infusión continua de ketamina de entre 1,5 y 18 mg/kg/h, que son superiores a la dosis de infusión continua de 0,6 mg/kg/h empleada en este ensayo clínico. Por tanto, la menor dosis de infusión continua de ketamina empleada en nuestro caso podría haber producido una menor reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona, ya que el efecto reductor de anestésico de la ketamina depende de la dosis empleada (Reed y cols., 2015; Solano y

cols., 2006). La reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona observada en los pacientes de este ensayo clínico fue solo del 15%. Sin embargo, esta magnitud puede considerarse clínicamente irrelevante, ya que existen grandes variaciones en las concentraciones plasmáticas (Pypendop y Ilkiw, 2005) que pueden generar una importante variación individual durante el mantenimiento con TIVA (Aranake y cols., 2013; Nolan y Reid, 1993). Este hecho podría enmascarar un efecto reductor tan ajustado como el obtenido en nuestro caso.

Dada la menor dosis de infusión continua de midazolam empleada en este ensayo clínico en comparación con la utilizada por Seddighi y cols. (2011), así como la baja dosis de infusión continua de ketamina empleada, podría cuestionarse la equivalencia de ambas dosis en el efecto reductor de la dosis de alfaxalona. Sin embargo, la dosis de midazolam empleada en nuestro caso se redujo un 30% respecto a la dosis empleada por Seddighi y cols. (2011), que produjo una reducción del 30% en los requerimientos de isoflurano en dicho estudio, dada la mala calidad de recuperación anestésica observada tras realizar las experiencias preliminares de este ensayo clínico. La mala calidad observada durante la recuperación anestésica podría deberse a los fármacos adyuvantes administrados, puesto que el midazolam y la ketamina pueden producir efectos excitatorios durante la recuperación (Ko y cols., 2000; Kropf y Hughes, 2019). Por otra parte, la dosis de infusión continua de ketamina de 0,6 mg/kg/h ha demostrado reducir los requerimientos anestésicos de isoflurano en aproximadamente un 25% en perros (Muir y cols., 2003). Por tanto, habría cabido esperar que ambos fármacos y dosis tuvieran efectos similares en la reducción de la dosis de infusión continua de alfaxalona.

Como ya se ha observado (Dehuisseer y cols., 2017), fue necesaria la administración de bolos adicionales de alfaxalona para el control del plano anestésico en los pacientes del ensayo clínico 3. Además, el número de perros en los que se requirió un

incremento de la dosis inicial de infusión continua de alfaxalona fue mayor en los perros anestesiados con alfaxalona sola. Por tanto, es posible que la dosis inicial de infusión continua de alfaxalona empleada fuera insuficiente para mantener un plano anestésico quirúrgico adecuado (Bennett y cols., 2019; Dehuisser y cols., 2017; Quirós-Carmona y cols., 2017). No obstante, todos los animales mostraron inconsciencia, con una posición del globo ocular ventro-medial y sin tono mandibular, que podría sugerir un plano anestésico quirúrgico adecuado.

La administración de fentanilo como analgesia de rescate fue necesaria en algunos pacientes incluso cuando se realizó un bloqueo anestésico. Diversas razones podrían explicar la presencia de la estimulación nociceptiva observada, tales como un fallo de la técnica de anestesia locorregional, que hubiera transcurrido un tiempo insuficiente entre la administración del anestésico local y la estimulación quirúrgica o la presencia de focos de estimulación nociceptiva diferentes a los bloqueados por la técnica de anestesia local (Bellows y cols., 2019; Krug y Losey, 2011). Por una parte, la administración de fentanilo podría haber producido un sesgo en las variables cardiorrespiratorias monitorizadas tras la administración de este fármaco, al producir apnea o hipoventilación, y bradicardia en algunos casos. Sin embargo, dado que se ha considerado un registro promedio de los valores de las variables fisiológicas, el impacto de la administración de fentanilo es probablemente limitado. A ello se añade el hecho de que la administración de fentanilo fue similar entre los grupos de estudio, de forma que esta posible fuente de sesgo afectaría de forma uniforme a todos los grupos estudiados. Por otra parte, una técnica de anestesia locorregional efectiva en todos los perros sometidos a procedimientos odontológicos podría haber permitido reducir los requerimientos anestésicos intraoperatorios de alfaxalona (Snyder y Snyder, 2013). Sin embargo, además de la ausencia de efectividad en algunos casos, las condiciones clínicas del trabajo han hecho que no se pudiera evaluar

el efecto de la anestesia local sobre los requerimientos de alfaxalona, puesto que el bloqueo con anestésico local no se realizó en todos los casos.

8.2. Impacto cardiovascular

Uno de los objetivos planteados fue confirmar un menor efecto hipotensor de la TIVA de propofol con relación a la anestesia inhalatoria con isoflurano empleando dosis reducidas de ambos fármacos, al realizar una anestesia epidural. Los resultados del primer ensayo clínico confirman esta hipótesis, al obtenerse valores de PA más elevados en los perros anestesiados con una TIVA de propofol que en aquellos anestesiados con anestesia inhalatoria, aun empleando dosis reducidas de estos anestésicos. El propofol produce una disminución de la PA mediante una disminución de la resistencia vascular sistémica (Smith y cols., 1993), debido a una depresión del tono del sistema nervioso simpático (Claeys y cols., 1988), así como una reducción de la precarga ocasionada por un efecto de vasodilatación venosa (Goodchild y Serrao, 1989). Se ha descrito también su efecto inotrópico negativo (Brussel y cols., 1989; Suarez y cols., 2012), que reduce el gasto cardiaco (Beier y cols., 2015). Estos efectos son dependientes de la dosis empleada y la concentración plasmática alcanzada (Goodchild y Serrao, 1989). Sin embargo, pese a sus efectos sobre el sistema cardiovascular, la evidencia de la incidencia de hipotensión producida por propofol en medicina veterinaria es escasa (Keegan y Greene, 1993). Los anestésicos volátiles también provocan una disminución de la PA dependiente de la dosis (Merin y cols., 1991), debida a una reducción del volumen de eyección (Steffey y cols., 2015) y de la resistencia vascular periférica (Mutoh y cols., 1997). En el ensayo clínico 1, los perros anestesiados con una TIVA de propofol mantuvieron valores de PA superiores a los perros mantenidos con isoflurano, con una diferencia de 14 mmHg en los valores promediados de PAM y PAD. En un estudio previo, llevado a cabo en perros no premedicados sometidos a pruebas diagnósticas de resonancia magnética y anestesiados

con una TIVA de propofol ($17,4 \pm 7,2$ mg/kg/h), se registraron valores de PAM (valor medio de 101 ± 3 mmHg) superiores a los de pacientes anestesiados con isoflurano (90 ± 5 mmHg) a dosis relativamente bajas de este último fármaco (EtIso de $0,73 \pm 0,35\%$) (Caines y cols., 2014). Otro estudio previo también determinó una mejora de los valores PA con una TIVA de propofol en comparación con isoflurano (Keegan y Greene, 1993), pudiendo reducir el riesgo de hipotensión intraquirúrgica en perros (Sarotti y cols., 2016), al producir una menor vasodilatación periférica (Keegan y Greene, 1993). También se ha comprobado un menor uso de fármacos vasopresores (efedrina) en perros que recibieron anestesia espinal y cuya anestesia se mantuvo con TIVA de propofol en comparación con aquellos en los que se empleó isoflurano (Sarotti y cols., 2016). Estos resultados refuerzan la idea de una mayor estabilidad cardiovascular, en términos de PA, que ofrece el mantenimiento anestésico con una TIVA de propofol en comparación con la anestesia inhalatoria con isoflurano.

La anestesia neuraxial, realizada mediante la administración de anestésicos locales por vía espinal o epidural, produce un bloqueo de fibras nerviosas preganglionares del sistema nervioso simpático, incrementando así el riesgo de hipotensión y bradicardia intraoperatorias (Sarotti y cols., 2015). Por tanto, el mantenimiento anestésico con una TIVA de propofol permite un mejor mantenimiento de los valores de PA intraoperatorios incluso con la realización concurrente de técnicas de anestesia neuraxial tales como anestesia espinal (Sarotti y cols., 2016) o epidural.

Se observó bradicardia tanto en los perros anestesiados con isoflurano como los anestesiados con una TIVA de propofol en el ensayo clínico 1. El uso de atropina en estos casos podría deberse a la premedicación utilizada, dado el efecto de los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 sobre la FC (Bloor y cols., 1992). En este sentido, se observó una disminución de la FC y un incremento de las PA tras la administración del bolo de

carga de dexmedetomidina combinado con la infusión continua de dexmedetomidina en los perros anestesiados con TIVA de propofol y dexmedetomidina (ensayo clínico 2), efecto ya documentado con infusiones continuas de dexmedetomidina a diferentes dosis (Ebner y cols., 2013; Moran-Muñoz y cols., 2017; Pascoe y cols., 2006b). Sin embargo, tras la administración del bolo de carga, únicamente la PA fue mayor respecto a los perros anestesiados con propofol-ketamina durante la infusión continua, probablemente como consecuencia de la vasoconstricción producida por este tipo de fármacos, aunque sin alcanzar valores muy elevados (Kuusela y cols., 2003; Sinclair, 2003). Por tanto, estos cambios cardiovasculares fueron de corta duración y de relevancia clínica limitada. La baja dosis de dexmedetomidina empleada en este ensayo clínico podría explicar este efecto limitado y de corta duración sobre la FC y PA (Kartinen y cols., 2010; Pascoe, 2015). Aunque la administración de una infusión continua de dexmedetomidina produjo valores más elevados de PA, la administración de fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 produce una disminución del gasto cardiaco (Bloor y cols., 1992; Quiros Carmona y cols., 2014) y el incremento de PA al que dan lugar a consecuencia de la vasoconstricción que producen no siempre se corresponde con una mejor perfusión tisular (Lawrence y cols., 1996). Aunque no se llevó a cabo una medición del gasto cardiaco ni del grado de perfusión tisular, es posible que el gasto cardiaco estuviera disminuido, como se ha observado con la administración de infusiones continuas de dexmedetomidina durante una TIVA de alfaxalona (Quiros Carmona y cols., 2014). Esto, unido a la disminución de la FC que produjo la administración del bolo de dexmedetomidina, hace que la mayor PA observada en este ensayo clínico al utilizar una TIVA de propofol combinado con una infusión continua de dexmedetomidina no se considere una ventaja clínicamente relevante en este ensayo clínico.

En los perros anestesiados con una TIVA de propofol (ensayo clínico 2) la combinación con una infusión continua de ketamina no produjo unos efectos cardiovasculares clínicamente relevantes, como podría haberse esperado por la estimulación del sistema nervioso simpático producida por la ketamina (Tweed y cols., 1972), además de una reducción de los requerimientos de propofol (Kennedy y Smith, 2015). Es probable que la ausencia de efecto ahorrador de propofol esté relacionado con una ausencia de estimulación cardiovascular de la ketamina (Kennedy y Smith, 2015), al prevalecer el efecto del propofol sobre el sistema cardiovascular. Otra posible explicación podría ser que la premedicación empleada en este ensayo clínico, con dexmedetomidina, hubiera atenuado el efecto de la ketamina sobre la FC, impidiendo que se observase un incremento de la misma y una mayor PA (Jacobson y cols., 1994).

Cuando se administró una TIVA de propofol en el ensayo clínico 2, dos perros presentaron hipotensión y fue necesaria la administración de dopamina. Es probable que este efecto esté relacionado con la disminución de la PA producida por este anestésico (Pagel y cols., 1992; Vainio, 1991). Por otra parte, los valores medios de PA obtenidos en el ensayo clínico 2 llaman la atención, al no ser tan altos como en el ensayo clínico 1 en los perros anestesiados con propofol o en estudios anteriores en los que se emplea una TIVA de propofol (Murrell y cols., 2005; Suarez y cols., 2012). Una posible explicación es la diferencia en la profundidad anestésica entre los pacientes de los dos ensayos clínicos, ya que es posible que el plano anestésico del ensayo clínico 2 fuera ligeramente más profundo que en el ensayo clínico 1, como sugiere la utilización de bolos adicionales de propofol y un posible fallo de la técnica de anestesia epidural en algunos perros del primer ensayo clínico. Sin embargo, teniendo en cuenta que no se detectó una mayor incidencia de hipotensión al emplear una TIVA de propofol combinado con ketamina o dexmedetomidina, el hecho de haber observado valores de PA más bajos en el ensayo

clínico 2 no parece ser relevante, puesto que las diferencias poblacionales y metodológicas entre ambos estudios hacen muy difícil una comparación directa. La administración de atropina se realizó a uno de los perros que también necesitó dopamina (en este caso anestesiado con una TIVA de propofol y ketamina), debido a la aparición de bradicardia tras iniciar la infusión de dopamina (Tsompanidou y cols., 2013).

Finalmente se pretendió determinar los efectos cardiovasculares de una TIVA de alfaxalona, sola o combinada con infusión continua de ketamina o midazolam, en perros sometidos a procedimientos odontológicos. Los resultados determinaron un efecto cardiovascular mínimo, planteando la TIVA de alfaxalona como una opción que proporciona una notable estabilidad cardiovascular.

El efecto sobre la FC y PA de las infusiones de ketamina y midazolam como tratamiento adyuvante en la inducción y mantenimiento anestésicos en perros anestesiados con TIVA de alfaxalona fue mínimo, lo que se refleja en la ausencia de diferencias en las variables fisiológicas monitorizadas entre los grupos de estudio, y confirmado previamente con las mismas dosis de dichos fármacos (Minghella y cols., 2016; Muir y cols., 2003). Sin embargo, en nuestro estudio se pudo comprobar que 9 perros (27%) presentaron hipotensión durante el mantenimiento anestésico y requirieron la administración de dopamina. Aunque la alfaxalona puede producir un efecto vasodilatador (Ambros y cols., 2008; Muir y cols., 2008), es previsible un efecto de la premedicación empleada en este ensayo clínico como principal causa de la hipotensión, ya que la acepromacina actúa como antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 , produciendo vasodilatación e hipotensión dependiente de la dosis (Grasso y cols., 2015; Ludders y cols., 1983). Una dosis más elevada de acepromacina (0,05 mg/kg) empleada en este ensayo clínico en comparación con estudios anteriores de TIVA de alfaxalona

(0,01-0,02 mg/kg) podría explicar la mayor incidencia de hipotensión intraoperatoria observada con relación a estudios previos (Ambros y cols., 2008; Suarez y cols., 2012).

Una limitación aplicable a todos los ensayos clínicos sería la utilización de un método indirecto para la medición de la PA, menos fiable que la medición invasiva de la PA, aunque esta no se realiza rutinariamente en pacientes sanos (Vachon y cols., 2014). No obstante, la medición indirecta con el método oscilométrico ha demostrado un buen grado de concordancia con la medición realizada de forma invasiva en perros anestesiados normotensos (Garofalo y cols., 2012; Vachon y cols., 2014) y, cualquier sesgo introducido por esta técnica, afectaría por igual a todos los grupos de estudio.

8.3. Depresión respiratoria

Uno de los principales efectos secundarios de la TIVA en medicina veterinaria es la depresión respiratoria, siendo aconsejable disponer de ventilación mecánica al realizar esta técnica (Herbert y cols., 2013; Keegan y Greene, 1993). Un objetivo de este trabajo fue determinar si la utilización de una menor dosis media de infusión de propofol o alfaxalona, debido a la combinación de estos fármacos con infusiones de fármacos adyuvantes o a la realización de técnicas de analgesia locorregional como anestesia epidural o bloqueos anestésicos de ramas nerviosas, permitiría mitigar el efecto depresor respiratorio de la TIVA. La hipótesis se basa en la relación directa de este efecto adverso con la dosis, de forma que la utilización de una menor dosis de estos fármacos podría reducir su impacto sobre la ventilación del paciente anestesiado. En todos los ensayos clínicos realizados, se observó una notable depresión respiratoria pese a emplearse dosis de infusión continua de propofol inferiores a las descritas previamente, así como dosis de infusión continua de alfaxalona también ligeramente menor que para procedimientos clínicos (Dehuisser y cols., 2017).

El propofol disminuye la respuesta ventilatoria a la hipercapnia (Muir y Gadawski, 1998) produciendo hipoventilación de forma dependiente de la dosis (Blouin y cols., 1993; Goodman y cols., 1987) por su acción sobre los quimiorreceptores centrales (Blouin y cols., 1993). Por su parte, los anestésicos inhalatorios deprimen la respuesta ventilatoria a la hipercapnia mediante inhibición del centro respiratorio y de los quimiorreceptores periféricos (Steffey y cols., 2015). Al comparar la depresión respiratoria en los perros anestesiados con TIVA de propofol o isoflurano en el primer ensayo clínico, se observó que esta fue mayor en el grupo de pacientes anestesiados con TIVA de propofol. Once de los 14 perros en este grupo necesitaron ventilación controlada al alcanzar valores de $PE'CO_2$ superiores a 55 mmHg. En contraposición, solo 2 de los 14 perros anestesiados con isoflurano la requirieron. Este efecto es, probablemente, el resultado de una reducción en el VC, ya que la FR registrada fue similar en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, no es posible demostrar este hecho, puesto que no se llevó a cabo un registro del VC de los perros bajo ventilación espontánea en nuestro estudio.

La depresión respiratoria es el efecto adverso más frecuente del uso de TIVA de propofol (Ambros y cols., 2008), y a menudo requiere un soporte ventilatorio para prevenir el desarrollo de hipercapnia durante la anestesia (Suarez y cols., 2012). Sin embargo, aunque la ventilación mecánica puede producir una disminución del retorno venoso al corazón, originando una disminución del volumen de eyección y, por ende, del gasto cardíaco y la PA (Fessler y cols., 1992; Grubler y cols., 2017), los perros anestesiados con TIVA de propofol tuvieron una PA mayor. Cabe destacar que la población de nuestro estudio estaba compuesta por perros clínicamente sanos y considerados normovolémicos. Por tanto, estos resultados podrían verse modificados en pacientes hipovolémicos, en los que el impacto cardiovascular de la ventilación mecánica fuera mayor (Ido y cols., 1982).

Por otra parte, al evaluar la utilización de una TIVA de propofol solo o combinado con una infusión continua de ketamina o dexmedetomidina (ensayo clínico 2), un alto número de perros (66% del total) requirieron el uso de ventilación controlada en algún momento del mantenimiento anestésico. Además, la incidencia de hipoventilación fue mayor en los perros anestesiados con propofol y ketamina, similar a lo descrito en estudios anteriores (Kennedy y Smith, 2015; Seliskar y cols., 2007). Los efectos depresores respiratorios de estos fármacos se han descrito con anterioridad en la especie canina. La ketamina, como el propofol, también disminuye la respuesta de los quimiorreceptores al CO₂ (Hamza y cols., 1989; Hirshman y cols., 1975), de forma que la combinación de ambos fármacos durante el mantenimiento anestésico podría tener efectos depresores respiratorios aditivos. Esta posibilidad ya se ha señalado previamente, describiéndose una mayor depresión respiratoria al emplear propofol y ketamina en infusión continua en proporción 1:1 mg/mL (Kennedy y Smith, 2015). Estos resultados, realizados con dosis más elevadas (18 mg/kg/h) que las empleadas en esta Tesis, también podrían sugerir que altas dosis de ambos fármacos desencadenan dicho efecto. Sin embargo, también se produjo una mayor depresión respiratoria al combinar ambos fármacos pese a una reducción significativa de la dosis de infusión continua de propofol (Seliskar y cols., 2007), lo que apoya el efecto depresor respiratorio aditivo de ambos fármacos. El uso de ventilación controlada no aumentó cuando se coadministró dexmedetomidina con una TIVA de propofol, lo que se explicaría por un efecto depresor respiratorio limitado del agonista adrenérgico α_2 (Pascoe, 2015). Es posible que el efecto depresor respiratorio observado en los perros anestesiados con una TIVA de propofol combinado con dexmedetomidina se deba al efecto depresor respiratorio dependiente de la dosis de propofol, al no haberse reducido los requerimientos anestésicos de propofol al emplear dexmedetomidina en infusión continua. Dado que no se ha caracterizado el efecto

respiratorio de dosis de infusión decrecientes de propofol en la especie canina, no puede excluirse dicha posibilidad.

La depresión respiratoria fue el principal efecto adverso intraoperatorio observado al emplear una TIVA de alfaxalona para procedimientos odontológicos, que puede requerir un soporte ventilatorio para mantener unos niveles de CO₂ adecuados (Ambros y cols., 2008; Herbert y cols., 2013). En este ensayo clínico, un 66% de los perros presentó hipoventilación o apnea durante el procedimiento anestésico y requirió ventilación controlada, siendo del 54% en los perros anestesiados con una infusión continua de alfaxalona. De forma similar, a dosis de infusión continua de alfaxalona de 4,2-6,6 mg/kg/h, hasta un 51% de los perros necesitaron también ventilación controlada (Herbert y cols., 2013). Sin embargo, la utilización de los fármacos adyuvantes, ketamina y midazolam, no produjo un incremento de la depresión respiratoria en este ensayo clínico, puesto que el número de perros en los que se realizó ventilación controlada fue similar entre la TIVA de alfaxalona y su combinación con ketamina o midazolam. La administración de ketamina se ha asociado con hipoventilación y depresión respiratoria a una dosis de infusión continua superior, de 2 mg/kg/h (Seliskar y cols., 2007). Por otra parte, la administración de midazolam a dosis clínicas en perros, como la empleada en este ensayo clínico, produjo efectos cardiorrespiratorios mínimos (Jones y cols., 1979). Ambos hechos podrían explicar que la necesidad de ventilación controlada fuera similar independientemente de que la alfaxalona fuera administrada sola o asociada a ketamina o midazolam, sugiriendo que el efecto depresor respiratorio se debe principalmente a la alfaxalona. Aunque la administración del bolo inicial de ketamina durante la inducción anestésica produjo un aumento de la incidencia de apnea tras la inducción, este fármaco no produjo un efecto global de mayor depresión respiratoria.

8.4. Otros hallazgos

Tanto en los pacientes anestesiados con una TIVA de propofol como en los anestesiados con una TIVA de alfaxalona en este trabajo, se ha observado, durante el mantenimiento anestésico, la presencia de efectos tales como parpadeos espontáneos, mioclonías o rigidez muscular. La incidencia de mioclonías es un efecto secundario común de la TIVA de propofol (Cattai y cols., 2015; Hall y Chambers, 1987; Robertson y cols., 1992) que, en nuestro caso, se resolvió de forma espontánea sin intervención y sin impedir el desarrollo de la cirugía. Algunos autores han señalado que un plano anestésico superficial podría incrementar la incidencia de mioclonías durante el mantenimiento anestésico con propofol en perros (Cattai y cols., 2015), aunque el mecanismo por el cual se producen estos efectos tras aumentar la dosis de propofol es desconocido, tanto en animales como en personas (Sneyd, 1992). Al evaluar los registros electroencefalográficos en personas cuando se producían estos efectos, no se ha observado un patrón cortical de actividad epiléptica (Borgeat y cols., 1991), por lo que se ha sugerido que el origen podría ser subcortical (Reddy y cols., 1993). Los temblores musculares podrían ser debidos a la acción del propofol en otros receptores, destacando su acción como antagonista de receptores de glicina (Reddy y cols., 1993). La inhibición de este neurotransmisor inhibitorio en el SNC, concentrado particularmente en médula espinal y tronco encefálico, podría producir movimientos anormales (Reddy y cols., 1993).

Estudios previos en pacientes de la especie canina anestesiados con una TIVA de alfaxalona también han descrito la presencia de temblores musculares y parpadeos espontáneos (Herbert y cols., 2013; Maddern y cols., 2010; Maney y cols., 2013), con una incidencia similar a la observada en nuestro estudio (Herbert y cols., 2013). Aunque normalmente la presencia de estos efectos se considera clínicamente irrelevante, en

algunos casos pueden resultar inadecuados en función del procedimiento que se pretenda llevar a cabo. En el caso de los pacientes anestesiados con una TIVA de alfaxalona y sometidos a procedimientos odontológicos, el cirujano comentó en varios casos no sentirse cómodo con tales signos, dado que afectaban a su campo quirúrgico y hacían que cuestionase la profundidad del plano anestésico en los pacientes. Por tanto, la presencia de este tipo de efectos puede limitar la utilidad clínica de la TIVA de alfaxalona en procedimientos de cabeza o boca.

8.5. Recuperación anestésica

La duración de la recuperación anestésica fue mayor en aquellos perros cuyo mantenimiento anestésico se realizó mediante una TIVA de propofol en comparación con los anestesiados con isoflurano (ensayo clínico 1) debido a un mayor tiempo desde la interrupción de la TIVA hasta que los pacientes adoptaban la posición de decúbito esternal, puesto que el tiempo transcurrido hasta la extubación fue similar con ambas técnicas anestésicas. Se ha descrito una duración de la recuperación más prolongada con una TIVA de propofol en comparación con isoflurano, señalándose como una posible característica del fármaco (Kuusela y cols., 2003; Tsai y cols., 2007). La calidad de recuperación observada en nuestro estudio demostró ser similar con ambas técnicas. Aunque se observó una mejor calidad de recuperación tras una infusión continua de propofol que tras la administración de isoflurano durante el mantenimiento anestésico (Caines y cols., 2014; Tsai y cols., 2007), otros autores señalan que la recuperación anestésica es de calidad similar con ambas técnicas anestésicas (Kuusela y cols., 2003). Sin embargo, la valoración cualitativa de la recuperación anestésica en pacientes caninos es subjetiva. Así, el hecho de tratarse de un estudio no ciego podría haber influido en la evaluación de la calidad de recuperación llevada a cabo en este estudio, por lo que no puede excluirse dicha posibilidad. De este modo, no se pueden extraer conclusiones

definitivas sobre esta variable. En cualquier caso, la falta de observación de un número elevado de efectos adversos tales como vocalización, pedaleos o mioclonías durante la recuperación de estos pacientes, podría indicar que la recuperación anestésica fue aceptable en la mayoría de los casos y que la utilización de una TIVA de propofol en el mantenimiento anestésico de pacientes sanos no pareció empeorar la recuperación anestésica. Además, la incidencia de recuperación inaceptable en los casos observados en este estudio podría explicarse no sólo por el agente anestésico empleado para el mantenimiento anestésico de los pacientes, sino por otros factores como el carácter previo del paciente, situaciones de incomodidad, uso de opioides, o el efecto de la raza (Dehuisser y cols., 2017).

La calidad de recuperación en los pacientes anestesiados con una TIVA de propofol, solo o combinado con ketamina o dexmedetomidina, también se consideró aceptable en la mayoría de los perros de este ensayo clínico (Caines y cols., 2014; Suarez y cols., 2012). Aunque el tiempo transcurrido hasta la extubación fue más corto en los perros anestesiados con propofol-ketamina que en los perros anestesiados con propofol-dexmedetomidina, ninguna combinación mostró diferencias en la duración global de la recuperación respecto a los perros anestesiados solo con propofol, por lo que podría considerarse un hallazgo casual o de poca relevancia clínica. De esta forma, la adición de infusiones continuas de dexmedetomidina o ketamina a una TIVA de propofol no prolongó la duración de la recuperación anestésica. Por otra parte, con una dosis de infusión continua de propofol similar a la obtenida en nuestro caso, de 15 mg/kg/h, los perros necesitaron más tiempo hasta la extubación (18 ± 7 minutos) y para la posición de decúbito esternal (52 ± 22 minutos) (Ambros y cols., 2008) que en este ensayo clínico (10 ± 5 y 22 ± 11 minutos, respectivamente) en perros anestesiados con una TIVA de propofol solo. Esta diferencia puede deberse a la mayor duración del efecto sedante de la

premedicación anestésica empleada en dicho estudio, con acepromacina a 0,02 mg/kg (Hunt y cols., 2013).

La evaluación de la recuperación anestésica tras emplear una TIVA de alfaxalona planteó como hipótesis inicial que el mantenimiento anestésico combinado con ketamina o midazolam en infusión continua permitiría una disminución de la dosis de infusión continua de alfaxalona con una mejora de la calidad de recuperación anestésica en pacientes de la especie canina sometidos a procedimientos odontológicos. Sin embargo, la mayoría de los perros presentaron una calidad de recuperación anestésica clínicamente inaceptable en perros sanos sometidos a un procedimiento electivo de tipo ambulatorio, por lo que el estudio se interrumpió por razones clínicas.

Al evaluar la duración de la recuperación, se debe considerar que la menor duración de la anestesia de los perros anestesiados con alfaxalona-ketamina podría haber introducido un sesgo en la recuperación anestésica, debido a que la duración de la infusión de alfaxalona puede influir en la duración de la recuperación tras la misma (Ambros y cols., 2008; Pypendop y cols., 2018). No obstante, la duración de la recuperación fue similar independientemente de los fármacos adyuvantes administrados, y similar a la descrita en estudios anteriores (Dehuisser y cols., 2017; Liao y cols., 2017; Suarez y cols., 2012), por lo que la utilización de ketamina y midazolam no prolongó la duración de la recuperación. En cuanto a la calidad de recuperación anestésica, se observaron efectos adversos durante el periodo postoperatorio inmediato (tras la extubación), que se exacerbaban antes de que los pacientes adquiriesen la posición de decúbito esternal. De forma similar, Liao y cols. (2017) observaron una mayor hiperreactividad de los perros tras la extubación antes de adquirir la posición esternal durante la recuperación anestésica tras una TIVA de alfaxalona. Si bien la calidad de la recuperación anestésica fue

ligeramente mejor en los perros anestesiados con alfaxalona-ketamina y alfaxalona-midazolam que con alfaxalona sola, debido a una menor incidencia de vocalizaciones, la incidencia de mioclonías fue elevada en todos los grupos y se observaron también pedaleos con las tres combinaciones de fármacos empleados en el mantenimiento anestésico. Por todo ello, la recuperación anestésica se consideró en general de mala calidad. Se han señalado diversos factores que podrían influir en la calidad de recuperación anestésica tras la anestesia con alfaxalona, como el ambiente en el que transcurre la recuperación anestésica, los sedantes empleados en la premedicación anestésica, el carácter del paciente, la duración de la TIVA o la dosis total empleada de alfaxalona (Dehuisser y cols., 2017). La baja calidad de recuperación anestésica observada en este ensayo clínico ha sido un hallazgo inesperado puesto que otros estudios en los que se empleó acepromacina como sedante en la premedicación anestésica describieron una calidad de recuperación buena o incluso excelente (Ambros y cols., 2008; Dehuisser y cols., 2019b; Herbert y cols., 2013; Suarez y cols., 2012). Es improbable que la sedación obtenida con la premedicación haya sido un factor contribuyente a la calidad de recuperación, pues el nivel de sedación fue similar con todas las combinaciones anestésicas empleadas. La sedación obtenida tras la premedicación permitió la cateterización venosa en todos los pacientes y el tiempo transcurrido desde la premedicación hasta el fin de la anestesia fue inferior a la duración del efecto sedante descrito para la acepromacina (Alvaides y cols., 2008). Además, los perros se recuperaron en un ambiente cálido, tranquilo, sin ser estimulados por el ambiente hospitalario, a fin de evitar interferir en la calidad de recuperación (Herbert y cols., 2013). La mayor dosis total de alfaxalona administrada al emplear alfaxalona como agente único de mantenimiento anestésico podría explicar una baja calidad de recuperación, puesto que otros autores han señalado que una mayor dosis de este fármaco podría empeorar los

efectos de excitación (Dehuisser y cols., 2017). El mecanismo responsable de la aparición de estos efectos excitatorios es desconocido. En roedores, se ha sugerido que las mioclonías podrían ser el resultado de cambios, tanto incrementos como disminuciones, de la transmisión sobre el receptor GABA_A (Siriarchavatana y cols., 2016). También, la administración de alfaxalona podría producir mioclonías paradójicas posiblemente debido a una inhibición de neuronas inhibitorias, produciéndose así desinhibición de circuitos neuronales inhibitorios y contracciones musculares (Snodgrass, 1990). Existen indicios de que la alfaxalona también podría producir efectos sobre receptores glicinérgicos sensibles a la estricnina (Weir y cols., 2004) dando lugar a neuroexcitación.

La importancia de una buena calidad de recuperación anestésica en pacientes veterinarios reside en varias razones. Se considera que el periodo de recuperación anestésica, cuando el paciente aún no ha recuperado completamente el estado de consciencia, es un periodo de alto riesgo en anestesia (Clarke y Hall, 1990), por lo que es clínicamente deseable que sea de corta duración (Murrell y Hellebrekers, 2005), tranquilo y sin excitación (Ferreira y cols., 2015). Esto permite minimizar el estrés del paciente, maximizando su bienestar. Además, los procedimientos de tipo ambulatorio, en los que el paciente no permanece hospitalizado tras el procedimiento, requieren de una recuperación corta y de buena calidad, que facilite dar de alta al animal lo antes posible tras el procedimiento. Por tanto, la elevada incidencia observada de recuperaciones de mala calidad en los pacientes anestesiados con una TIVA de alfaxalona en este trabajo y el consecuente incremento de los requisitos de personal y tiempo para la supervisión de estos pacientes durante la recuperación, sugieren que la TIVA con alfaxalona resultaría una opción poco adecuada en procedimientos electivos de tipo ambulatorio. Es por ello por lo que el estudio se interrumpió, habiendo incluido un menor número de pacientes que el tamaño muestral inicialmente calculado. Además, el plan de investigación inicial

se modificó y se decidió no realizar la comparación de isoflurano con alfaxalona en procedimientos ortopédicos, puesto que una recuperación tranquila, y el reposo del paciente resultan fundamentales para el éxito del procedimiento quirúrgico. Por tanto, la calidad de recuperación anestésica tras la utilización de una TIVA de propofol es muy superior a la observada con la utilización de TIVA de alfaxalona, lo que incrementa la utilidad de este fármaco cuando se emplea en TIVA.

Limitaciones de los ensayos clínicos

Los estudios llevados a cabo presentan algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta para realizar una interpretación precisa de los resultados. Además de las anteriormente mencionadas, se debe considerar que el diseño no ciego del ensayo clínico que compara la anestesia inhalatoria con isoflurano con una TIVA de propofol podría haber alterado la evaluación de parámetros subjetivos tales como la monitorización del plano anestésico o la calidad de recuperación. Sin embargo, se ha tratado de evaluar la profundidad anestésica de la forma más objetiva posible, intentando mantener el mismo plano anestésico. Para ello, la monitorización del plano anestésico se ha realizado en base a la evaluación de los signos clínicos habitualmente empleados para determinar la profundidad anestésica en medicina veterinaria (Haskins, 2015), así como mediante la tecnología de monitorización del índice biespectral. Por otra parte, la mayor subjetividad en la valoración de la calidad de recuperación anestésica al tratarse de un estudio no ciego hace que la interpretación de los resultados pueda estar sesgada.

El criterio empleado de ajuste del plano anestésico podría haber influido en la reducción de la dosis de infusión continua de propofol al evaluar la TIVA de propofol combinado o no con ketamina o dexmedetomidina, de forma que la utilización de un criterio diferente al empleado en este trabajo podría haber permitido una mayor reducción de los requerimientos intraoperatorios de propofol. Sin embargo, el objetivo de este

ensayo clínico fue evaluar los efectos de infusiones continuas de ketamina y dexmedetomidina en condiciones clínicas, en las que se emplean signos clínicos tales como el reflejo palpebral, el tono mandibular y la posición del globo ocular con determinados criterios para ajustar la profundidad anestésica en procedimientos quirúrgicos clínicos. Aunque los fármacos disociativos, como la ketamina, pueden producir una ligera modificación de los signos clínicos empleados para realizar la monitorización del plano anestésico como la posición del globo ocular o el reflejo palpebral (Haskins, 2015), se ha empleado un protocolo de ajuste del plano anestésico que tiene en cuenta diversos signos con el fin de reducir el posible sesgo. Además, los perros anestesiados en cada estudio mostraron signos clínicos similares, lo que sugiere que el plano anestésico fue similar entre los grupos de tratamiento en cada ensayo clínico. Por último, la evaluación de la profundidad del plano anestésico, así como la calidad de recuperación fue evaluada por la misma persona en todos los casos, que además desconocía el tratamiento asignado a cada paciente en aquellos ensayos clínicos en los que llevó a cabo un diseño ciego.

Una limitación a tener en cuenta al evaluar la utilización de fármacos anestésicos IV es que la falta de medición de las concentraciones plasmáticas de éstos impide conocer la concentración cerebral de estos fármacos y que se pueda ajustar la dosis de infusión continua a la concentración deseada, como se hace habitualmente con los anestésicos inhalatorios. En las condiciones clínicas de este trabajo, este hecho tiene interés ya que no ha sido posible saber si los fármacos adyuvantes han modificado la concentración plasmática del anestésico principal y si ello tendría alguna repercusión.

Otra limitación es la posibilidad de fracaso en las técnicas locorreregionales empleadas. En estudios previos en los que se empleó anestesia epidural, se ha descrito desde un 7-12% de fallo de la técnica (Troncy, 2002), determinado por una imposibilidad

para reducir la concentración espirada de isoflurano durante la cirugía, hasta un 32% (Sarotti y cols., 2015), confirmando radiográficamente un posicionamiento incorrecto de la aguja. Es posible que la técnica epidural realizada fuese inefectiva en algunos de los pacientes anestesiados con isoflurano o TIVA de propofol en el ensayo clínico 1 o en los anestesiados con TIVA de propofol en el ensayo clínico 2, lo que se podría relacionar con la necesidad de administración de analgesia de rescate. El fallo de la técnica anestésica epidural podría haber influido en la dosis de anestésicos empleada en el primer estudio. Sin embargo, dado que el uso de analgesia de rescate fue similar en los perros anestesiados con isoflurano o con TIVA de propofol y que la administración de fentanilo fue necesaria en pocos pacientes, podríamos considerar que el fallo de la técnica anestésica epidural fue escaso y se encontraría distribuido homogéneamente en ambos grupos de tratamiento. Con la intención de disminuir la incidencia de fallo de la técnica de anestesia epidural, el criterio empleado para evaluar el correcto posicionamiento de la aguja espinal se refinó durante la realización de la Tesis Doctoral, de forma que a los criterios previamente descritos en el ensayo clínico 1 se añadió la condición imprescindible de que la prueba de la gota pendiente fuera positiva para incluir al paciente en el estudio, en el ensayo clínico 2. Esto habría permitido reducir la incidencia de fallo de la técnica (Adami y Gendron, 2017), de forma que no se confundiera la ausencia de resistencia a la inyección con la presencia de grasa en el ligamento amarillo, como se ha demostrado en personas (Bartynski y cols., 2005). Por otra parte, no se llevó a cabo la verificación de la efectividad del bloqueo anestésico en los perros anestesiados con una TIVA de alfaxalona y sometidos a procedimientos odontológicos, por lo que no se ha podido evaluar el efecto reductor de la dosis de anestésico producido por dicha técnica; y la administración de fentanilo en algunos pacientes podría haber introducido un sesgo en la medición de las variables cardiorrespiratorias, como se señaló anteriormente. Aunque

podría haberse planteado la inclusión de pacientes que sólo fueran a ser sometidos a limpiezas de boca, a fin de evitar los factores de analgesia regional y de rescate, no fue posible dado el elevado grado de enfermedad periodontal que suelen presentar los pacientes cuando acuden a la consulta. Además, el diseño del ensayo clínico pretendía reflejar un procedimiento clínico habitual, como el tratamiento periodontal rutinario, que puede conllevar la extracción de piezas dentales.

Por último, la interpretación de los resultados obtenidos al evaluar una TIVA con alfaxalona debe realizarse considerando que el tamaño de muestra empleado fue menor que el inicialmente calculado para confirmar diferencias en la dosis de infusión continua de alfaxalona entre los grupos de estudio. Esto podría hacer que el ensayo careciera de suficiente poder estadístico en la comparación de algunas de las variables analizadas, dando lugar a un error de tipo II o falso negativo. Un cálculo de poder estadístico prospectivo, realizado a partir de los resultados obtenidos, mostró que sería necesario incluir 40 animales en cada grupo para confirmar una reducción estadísticamente significativa en la dosis de infusión continua de alfaxalona con la combinación alfaxalona-ketamina. Atendiendo a que el efecto observado con la combinación alfaxalona-ketamina fue clínicamente irrelevante y teniendo en cuenta el marcado efecto negativo sobre la calidad de recuperación anestésica, considerado clínicamente inaceptable, el estudio se interrumpió habiendo incluido únicamente 11 perros de los 16 perros inicialmente calculados.

8.6. Actitudes de los veterinarios frente al uso de TIVA

La TIVA es una de las posibilidades como técnica de mantenimiento anestésico en perros, aunque factores como la falta de familiaridad con la misma, así como de la percepción de sus beneficios pueden limitar su utilización. A pesar de que no es la opción

preferente para llevar a cabo el mantenimiento de la anestesia general en perros, las actitudes hacia la TIVA de los veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia fueron moderadamente positivas. Paradójicamente, los resultados de la encuesta indican que los veterinarios perciben las ventajas de la TIVA frente a la anestesia inhalatoria, pero se muestran reacios a su uso habitual, prefiriendo métodos alternativos inhalatorios.

Los veterinarios con menor experiencia clínica (menos de 5 años) parecen usar la TIVA con más frecuencia, en comparación con veterinarios más experimentados. Esto podría explicarse por una mayor predisposición de los primeros a utilizar técnicas diferentes, puesto que no cuentan con muchos años de experiencia, mientras que los veterinarios más experimentados podrían sentirse más seguros utilizando la técnica de anestesia inhalatoria que han empleado durante años. También podría explicarse por una mayor formación en TIVA, realizada recientemente en los veterinarios más jóvenes, lo cual podría incrementar la utilización de esta técnica. Sin embargo, no es posible concluir una razón concreta con los datos de los que se disponen.

Los anestésicos inhalatorios pueden producir efectos adversos en el personal sanitario expuesto a los mismos durante su jornada laboral, como malestar general y dolor de cabeza (Imbernon-Moya y cols., 2017). A fin de reducir la contaminación del ambiente de trabajo, se han desarrollado diferentes sistemas de extracción y eliminación de gases (Sullivan, 2017). El conocimiento de los efectos que los anestésicos inhalatorios pueden tener sobre la salud del personal expuesto podría explicar que una mayor proporción de los encuestados sin disponibilidad de sistemas de extracción y eliminación de gases usaran la TIVA con mayor frecuencia. Los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre el medioambiente y una mayor concienciación sobre los mismos y la necesidad de modificar las prácticas clínicas para reducir su impacto medioambiental han llevado a la Asociación de Anestesiistas en anestesiología humana a investigar y fomentar alternativas

al uso de anestésicos inhalatorios (White y Shelton, 2019). En este sentido, la utilización de la TIVA se postula como una alternativa adecuada. Además, en una encuesta realizada a anestesiólogos de Australasia, se describió que los encuestados percibían que la TIVA producía menor contaminación medioambiental que la anestesia inhalatoria (Lim y cols., 2018), y es probable que esta percepción sea similar en otros países.

La alta proporción de encuestados que ha empleado TIVA alguna vez, así como la frecuente utilización de la TIVA fueron resultados inesperados. Más de un tercio (36%) de los encuestados usaba TIVA siempre o casi siempre en su actividad clínica. Una elevada proporción de ellos tenía además un nivel de especialización bajo, lo que podría explicarse por el hecho de que la TIVA es una técnica accesible que no requiere de un equipamiento específico o de un conocimiento avanzado, ya que puede realizarse mediante la administración de bolos repetidos o mediante infusión continua de los fármacos. Además de otros factores como la educación o especialización recibida o los costes asociados a su utilización, el uso de TIVA puede depender también de factores tales como la disponibilidad de fármacos o equipamiento específico, que pueden variar entre diferentes países y centros. Es por esta razón por la que, al interpretar los resultados sobre el uso de fármacos empleados en TIVA por los encuestados, debe tenerse en cuenta que la alfaxalona no se comercializa en los países de América Latina (Warne y cols., 2015), donde se encuentra el 60% de los encuestados. Como consecuencia, el fármaco más utilizado durante una TIVA fue el propofol (98%). La mayoría de los encuestados indicó que lo combinaba con otros fármacos sedantes, hipnóticos, relajantes musculares o analgésicos, posiblemente con el objetivo de realizar anestesia equilibrada. En anestesiología humana se han descrito resultados similares, siendo los principales fármacos adyuvantes durante una TIVA los opioides, los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 o las benzodiacepinas (Goh y cols., 2019). Sin embargo, en medicina

veterinaria no existe información acerca de qué fármacos se utilizan habitualmente en protocolos de TIVA en perros.

La mayoría de los encuestados que nunca había realizado una TIVA indicó que la razón más frecuente era la falta de familiaridad con la técnica (92%), seguida de la falta de equipamiento específico (bomba de infusión, 32%), o por seguir un protocolo anestésico preestablecido en el centro de trabajo (32%). Solo un 12% de los encuestados señaló que la razón de no haber utilizado nunca una TIVA era su mayor coste en comparación con la anestesia inhalatoria, contrariamente a la hipótesis inicial (Waelbers y cols., 2009). Por otra parte, es posible que existan razones adicionales que no se incluyeran en el cuestionario, aunque los encuestados podían incluirlas. En medicina humana, se han señalado diversas razones para un menor uso de TIVA además de la falta de familiaridad con la técnica y que incluyen una preparación o manejo más difícil (Lim y cols., 2018) o una falta de formación y práctica en la técnica (Hill y cols., 2008). Además, en una encuesta realizada entre anestesiólogos pediátricos, un 78% de ellos que usaban la TIVA con poca frecuencia indicaron que probablemente la usarían más si recibieran formación específica (Goh y cols., 2019). Sin embargo, los veterinarios con interés en anestesia que respondieron la encuesta sobre TIVA no mencionaron este hecho, aunque tampoco se incluyó de forma específica como parte de la encuesta. Es probable que la razón resida en que en anestesiología humana se emplean sistemas TCI, que incorporan modelos farmacocinéticos que requieren formación específica previa para su aplicación (Lim y cols., 2018; Wong y cols., 2018), mientras que esta posibilidad es muy limitada en veterinaria.

La mayor percepción de facilidad de uso de la TIVA se da cuando los encuestados usan TIVA con frecuencia. En medicina humana, la percepción de la dificultad de preparación o el esfuerzo adicional cuando se realiza una TIVA varían también en función

de la frecuencia de uso de la técnica (Wong y cols., 2018). Sin embargo, no se observó una mayor percepción de otros beneficios con una frecuencia alta de uso de la TIVA.

Una mayor proporción de encuestados que usan la TIVA con alta frecuencia no consideró que ello supusiera un mayor coste o una mayor dificultad del manejo del equipamiento o de la técnica de TIVA. Estos aspectos técnicos, que no guardan relación con los efectos sobre el paciente, podrían considerarse como posibles “barreras” técnicas al uso de TIVA (Wong y cols., 2018). Por otra parte, no se encontró asociación entre la frecuencia de uso de la TIVA y las afirmaciones sobre diferentes efectos de la TIVA sobre el paciente (por ejemplo, depresión cardiovascular o respiratoria). Estos resultados podrían sugerir que la percepción del veterinario sobre los aspectos subjetivos de la técnica (dificultad de uso, facilidades hospitalarias para llevar a cabo la técnica o costes asociados a la misma) podría influir más en la frecuencia de uso de TIVA que los efectos producidos sobre el paciente. De forma similar, en medicina humana, las principales barreras a la utilización de TIVA se relacionan más con la confianza y conocimiento del usuario en el uso de la técnica que con la evidencia sobre los efectos o beneficios en el paciente (Goh y cols., 2019; Lim y cols., 2018; Wong y cols., 2018). La especialización médica en anestesiología se centra en la anestesia inhalatoria como técnica estándar para llevar a cabo la anestesia general, y la TIVA se plantea únicamente como una alternativa (White y Shelton, 2019). Este hecho podría ser un factor disuasorio al uso de TIVA (Wong y cols., 2018). Dada la heterogeneidad en la procedencia de los encuestados, no ha sido posible estandarizar la formación recibida en cuanto a la aplicación de TIVA. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que una mayor formación en TIVA podría incrementar la familiaridad y confianza de los veterinarios con el uso de TIVA y, consecuentemente, favorecer su mayor utilización en contextos clínicos (Goh y cols., 2019).

Ante una falta de disponibilidad del anestésico inhalatorio más empleado en medicina veterinaria, el isoflurano, el 59% de los encuestados eligió una alternativa de anestesia inhalatoria como primera opción, frente a un 39% que escogió la TIVA. No es sorprendente que esta preferencia esté inversamente relacionada con la frecuencia de uso de la TIVA, lo que sugiere que los veterinarios que usan TIVA con menor frecuencia probablemente se sienten más cómodos con un método alternativo inhalatorio similar, pese a que suponga un incremento del coste. El factor humano podría resultar fundamental en este hecho, al considerarse una ventaja clínica para el paciente que el anestesista se sienta seguro con la técnica y fármacos utilizados (Wong y cols., 2018). Otro factor a tener en cuenta es la disponibilidad de equipamiento por parte de los encuestados, ya que es posible que la razón para preferir la utilización de TIVA recayera en el hecho de no disponer de un vaporizador para administrar diferentes fármacos. Por tanto, no es posible establecer una causa específica, al no haber incluido una pregunta al respecto en el diseño del cuestionario.

Limitaciones de la encuesta:

La interpretación de los resultados obtenidos en la encuesta debe considerar limitaciones inherentes a cualquier encuesta *online*, como son la trazabilidad de las respuestas o el cálculo del tamaño de la población objetivo y la tasa total de respuesta (Wright, 2017). La encuesta estaba dirigida a veterinarios con interés en anestesia veterinaria, manifestado por su pertenencia a asociaciones nacionales de anestesiología, pero la diseminación de la encuesta por redes sociales impidió verificar que todos los encuestados pertenecieran a una asociación y este dato no se preguntó. Además, todas las encuestas están sujetas a un sesgo de auto-selección por parte de los encuestados, puesto que es posible que aquellos encuestados con ideas muy firmes (muy a favor o en contra del tema de la encuesta), estén más predispuestos a completar la encuesta y den lugar a

puntos de vista polarizados (Thompson y cols., 2003). En consecuencia, los resultados obtenidos no pueden generalizarse a toda la población de veterinarios con interés en anestesia (Wright, 2017). El diseño del cuestionario también puede haber sesgado el alcance de las preguntas, ya que no se daba a los encuestados la posibilidad de introducir texto libre en algunas preguntas. Algunas preguntas, que a la luz de los resultados podrían haber resultado interesantes y haber proporcionado información relevante, no se preguntaron. La interpretación de los resultados debe hacerse teniendo en cuenta que el análisis realizado no permite establecer relaciones causales con la frecuencia de uso de TIVA. Sin embargo, el objetivo de este cuestionario fue aportar información sobre la actitud de los veterinarios con interés en anestesia hacia el uso de la TIVA, no esclarecer los factores específicos responsables un menor uso de esta técnica en comparación con la anestesia inhalatoria. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos aportan información de interés sobre la actitud de los veterinarios de habla hispana hacia la TIVA, y pone de manifiesto posibles áreas de estudio que requerirían mayor investigación.

9. Conclusiones

1. El mantenimiento anestésico con TIVA de propofol mantiene valores de presión arterial más elevados que la anestesia inhalatoria con isoflurano, aunque se asocia a una mayor incidencia de depresión respiratoria en perros sanos sometidos a cirugía ortopédica de tercio posterior bajo anestesia epidural. La recuperación anestésica tras TIVA de propofol parece ser de buena calidad y similar a la anestesia inhalatoria. El mantenimiento anestésico con TIVA de propofol en un contexto clínico es una alternativa apropiada al isoflurano, aunque es aconsejable disponer de la posibilidad de realizar ventilación mecánica.
2. En dichas condiciones clínicas, la administración de infusiones continuas de ketamina o dexmedetomidina no permite reducir los requerimientos anestésicos de propofol ni aporta ventajas clínicas adicionales sobre los parámetros cardiorrespiratorios ni la calidad de recuperación, a las dosis estudiadas.
3. El mantenimiento anestésico con TIVA de alfaxalona produce recuperaciones anestésicas de mala calidad. La administración de midazolam, aunque no de ketamina, permite reducir los requerimientos anestésicos de alfaxalona, aunque no aportan ventajas clínicas adicionales sobre los parámetros cardiorrespiratorios ni la calidad de recuperación, en perros sanos sometidos a procedimientos odontológicos.
4. La utilización de TIVA está extendida entre los veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia y su actitud hacia la TIVA es moderadamente positiva. Un mayor uso de esta técnica puede aumentar la facilidad de uso percibida, así como limitar posibles barreras técnicas para su utilización como un mayor coste o una mayor dificultad técnica o de equipamiento. Sin embargo, la

mayoría de los veterinarios prefieren una técnica de mantenimiento anestésico alternativa basada en otro fármaco anestésico inhalatorio en lugar de TIVA para realizar la anestesia general en perros.

10. Conclusions

1. Anaesthetic maintenance with propofol TIVA maintained higher mean arterial blood pressures although was associated with greater respiratory depression compared to isoflurane in healthy dogs subjected to hindlimb orthopaedic surgery under epidural anaesthesia. Recovery quality after propofol TIVA seems to be of good quality and similar to inhalational anaesthesia. In a clinical scenario, anaesthetic maintenance with TIVA is a suitable alternative to isoflurane although mechanical ventilation should be available when propofol TIVA is to be used.
2. In such clinical situations, ketamine or dexmedetomidine constant rate infusions do not allow to reduce propofol requirements nor provide additional clinical advantages in cardiorespiratory parameters or recovery quality, at the studied doses.
3. Anaesthetic maintenance with alfaxalone TIVA produces poor recovery quality. Midazolam administration, but not ketamine, reduce alfaxalone infusion rate requirements although do not provide additional clinical advantages in healthy dogs subjected to dental procedures.
4. TIVA usage is widespread among Spanish-speaking veterinarians interested in anaesthesia and their attitudes towards TIVA are moderately positive. A higher frequency of TIVA usage may increase the perceived ease of use and limit potential technical barriers such as higher cost, or higher equipment or technique difficulties. However, most veterinarians do still prefer an alternative inhalational agent instead of TIVA to provide general anaesthesia in dogs.

BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo-Arcique, CM, Ibancovich, JA, Chavez, JR, y cols. (2014). Lidocaine, Dexmedetomidine and Their Combination Reduce Isoflurane Minimum Alveolar Concentration in Dogs. *Plos One*, 9(9), 5.
- Adami, C, Axiak, S, Raith, K, y cols. (2012). Unusual perianesthetic malignant hyperthermia in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 240(4), 450-453.
- Adami, C, y Gendron, K. (2017). What is the evidence? The issue of verifying correct needle position during epidural anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(2), 212-218.
- Adams, CR. (1944). Intravenous Anesthesia. *Anesth Analg*, 23(6), 127-128.
- Aguiar, AJ, Luna, SPL, Oliva, VN, y cols. (2001). Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Vet Anaesth Analg*, 28(4), 220-224.
- Al-Rifai, Z, y Mulvey, D. (2016). Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. *BJA Education*, 16(8), 276-280.
- Allen, IE, y Seaman, CA. (2007). Likert scales and data analyses. *Quality progress*, 40(7), 64-65.
- Alvaides, RK, Teixeira, FJ, Aguiar, AJA, y cols. (2008). Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. *Vet Rec*, 162(26), 852-856.
- Ambros, B, Duke-Novakovski, T, y Pasloske, KS. (2008). Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res*, 69(11), 1391-1398.
- Amengual, M, Flaherty, D, Auckburally, A, y cols. (2013). An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg*, 40(2), 115-123.
- Antognini, JF, y Berg, K. (1995). Cardiovascular responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia are minimally affected by anesthetic action in the brain. *Anesth Analg*, 81(4), 843-848.
- Aranake, A, Mashour, GA, y Avidan, MS. (2013). Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*, 68(5), 512-522.
- Artru, AA, Shapira, Y, y Bowdle, TA. (1992). Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol*, 4(2), 99-109.
- Asefzadeh, S, Raeisi, A, y Mousavi, A. (2012). Risk Management Status of Waste Anesthetic Gases Using ECRI Institute Standards. *Iran J Public Health*, 41(11), 85-91.
- Bartynski, WS, Grahovac, SZ, y Rothfus, WE. (2005). Incorrect needle position during lumbar epidural steroid administration: inaccuracy of loss of air pressure resistance and requirement of fluoroscopy and epidurography during needle insertion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(3), 502-505.
- Bauquier, SH, Warne, LN, Carter, JE, y cols. (2017). Influence of two administration rates of alfaxalone at induction on its relative potency in cats: a pilot study. *J Feline Med Surg*, 19(2), 231-234.
- Beier, SL, Aguiar, AJD, Vianna, PTG, y cols. (2009). Effect of remifentanyl on requirements for propofol

- administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anesthesia in dogs. *Am J Vet Res*, 70(6), 703-709.
- Beier, SL, Mattoso, CRS, Aguiar, AJA, y cols. (2015). Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanyl in dogs. *Can J Vet Res-Rev Can Rech Vet*, 79(4), 309-315.
- Bellows, J, Berg, ML, Dennis, S, y cols. (2019). 2019 AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 55(2), 49-69.
- Bennell, PM, Whittem, T, y Tudor, E. (2019). A controlled randomized clinical trial to assess postoperative analgesia after thiopental-isoflurane anaesthesia or total intravenous anaesthesia with alfaxalone in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 42(3), 268-277.
- Bennett, KJ, Seddighi, R, Moorhead, KA, y cols. (2019). Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of alfaxalone preventing movement in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 46(2), 173-181.
- Bennetts, FE. (1995). Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbor. *Br J Anaesth*, 75(3), 366-368.
- Berry, CB, Gillespie, T, Hood, J, y cols. (1993). Growth of micro-organisms in solutions of intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia*, 48(1), 30-32.
- Beths, T. (2017). TIVA/TCI in Veterinary Practice. En *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions* (pp. 589-618): Springer.
- Beths, T, Glen, JB, Reid, J, y cols. (2001). Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Vet Rec*, 148(7), 198-203.
- Bigby, SE, Beths, T, Bauquier, S, y cols. (2017). Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(6), 1267-1275.
- Bleijenberg, EH, van Oostrom, H, Akkerdaas, LC, y cols. (2011). Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 38(6), 536-543.
- Bloor, BC, Frankland, M, Alper, G, y cols. (1992). Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 263(2), 690-697.
- Blouin, RT, Seifert, HA, Babenco, HD, y cols. (1993). Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology*, 79(6), 1177-1182.
- Borgeat, A, Dessibourg, C, Popovic, V, y cols. (1991). Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology*, 74(1), 24-27.
- Boscan, P, Pypendop, BH, Solano, AM, y cols. (2005). Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *Am J Vet Res*, 66(12), 2122-2129.
- Brewster, ME, Estes, KS, y Bodor, N. (1989). Development of a non-surfactant formulation for alfaxalone through the use of chemically-modified cyclodextrins. *PDA J Pharm Sci Technol*, 43(6), 262-265.
- Brodeur, A, Wright, A, y Cortes, Y. (2017). Hypothermia and targeted temperature management in cats and

- dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 27(2), 151-163.
- Brunson, DB, y Hogan, KJ. (2004). Malignant hyperthermia: a syndrome not a disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34(6), 1419-1433.
- Brussel, T, Theissen, JL, Vigfusson, G, y cols. (1989). Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate - negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg*, 69(1), 35-40.
- Burm, AG. (2003). Occupational hazards of inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 17(1), 147-161.
- Caines, D, Sinclair, M, Valverde, A, y cols. (2014). Comparison of isoflurane and propofol for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg*, 41(5), 468-479.
- Campagnol, D, Teixeira Neto, FJ, Monteiro, ER, y cols. (2007). Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 68(12), 1300-1307.
- Cardot, H, y Laugier, H. (1922). Anesthésie par injection intraveineuse d'un mélange alcool-chloroforme solution physiologique chez le chien. *CR Seances Soc Biol*, 87, 889-892.
- Carpenter, RL, Eger, EI, 2nd, Johnson, BH, y cols. (1986). The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology*, 65(2), 201-205.
- Cattai, A, Bizzotto, R, Cagnardi, P, y cols. (2019). A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 46(5), 568-578.
- Cattai, A, Pilla, T, Cagnardi, P, y cols. (2016). Evaluation and optimisation of propofol pharmacokinetic parameters in cats for target-controlled infusion. *Vet Rec*, 178(20), 503.
- Cattai, A, Rabozzi, R, Ferasin, H, y cols. (2018). Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Vet Res*, 14(1), 282.
- Cattai, A, Rabozzi, R, Natale, V, y cols. (2015). The incidence of spontaneous movements (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. *Vet Anaesth Analg*, 42(1), 93-98.
- Child, KJ, Currie, JP, Dis, B, y cols. (1971). The pharmacological properties in animals of CT1341-a new steroid anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 43(1), 2-13.
- Chui, J, Mariappan, R, Mehta, J, y cols. (2014). Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*, 61(4), 347-356.
- Claeys, MA, Gepts, E, y Camu, F. (1988). Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*, 60(1), 3-9.
- Clarke, KW, y Hall, LW. (1990). A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 17(1), 4-10.
- Cohen, IT, Finkel, JC, Hannallah, RS, y cols. (2003). Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth*, 13(1), 63-67.

- Conde Ruiz, C, Del Carro, AP, Rosset, E, y cols. (2016). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in bitches undergoing elective caesarean section and its effects on puppies: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg*, 43(3), 281-290.
- Congdon, JM, Marquez, M, Niyom, S, y cols. (2011). Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 239(1), 81-89.
- Corbett, TH. (1976). Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann N Y Acad Sci*, 271, 58-66.
- Corbett, TH, Cornell, RG, Endres, JL, y cols. (1974). Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology*, 41(4), 341-344.
- Correa-Sales, C, Rabin, BC, y Maze, M. (1992). A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*, 76(6), 948-952.
- Corssen, G, y Domino, EF. (1966). Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg*, 45(1), 29-40.
- Court, MH. (2013). Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(5), 1039-1054.
- Court, MH, y Greenblatt, DJ. (1992). Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 15(4), 343-350.
- Court, MH, Hay-Kraus, BL, Hill, DW, y cols. (1999). Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. *Drug Metab Dispos*, 27(11), 1293-1299.
- Covey-Crump, GL, y Murison, PJ. (2008). Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 35(6), 463-472.
- Cullen, LK. (1996). Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J*, 152(5), 519-535.
- Dawidowicz, AL, Fornal, E, Mardarowicz, M, y cols. (2000). The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*, 93(4), 992-997.
- de Mattos-Junior, E, Ito, KC, Conti-Patara, A, y cols. (2011). Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. *Vet Anaesth Analg*, 38(5), 475-483.
- Dehuisser, V, Bosmans, T, Devreese, M, y cols. (2019a). Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg*, 46(5), 605-612.
- Dehuisser, V, Bosmans, T, Kitshoff, A, y cols. (2017). Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(6), 1276-1286.
- Dehuisser, V, Bosmans, T, Kitshoff, A, y cols. (2019b). Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous

- anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 46(4), 421-428.
- Diaz, FA, Bianco, JA, Bello, A, y cols. (1976). Effects of ketamine on canine cardiovascular function. *Br J Anaesth*, 48(10), 941-946.
- Dodman, NH. (1980). Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet Rec*, 107(21), 481-483.
- Dundee, JW, y McIlroy, PDA. (1982). The history of the barbiturates. *Anaesthesia*, 37(7), 726-734.
- Ebner, LS, Lerche, P, Bednarski, RM, y cols. (2013). Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am J Vet Res*, 74(7), 963-970.
- Ferré, PJ, Pasloske, K, Whittem, T, y cols. (2006). Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg*, 33(4), 229-236.
- Ferreira, JP, Dzikiti, TB, Zeiler, GE, y cols. (2015). Anaesthetic induction and recovery characteristics of a diazepam-ketamine combination compared with propofol in dogs. *J S Afr Vet Assoc*, 86(1), 1258.
- Ferstandig, LL. (1978). Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential. *Anesth Analg*, 57(3), 328-345.
- Fessler, HE, Brower, RG, Wise, RA, y cols. (1992). Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Am Rev Respir Dis*, 146(1), 4-10.
- Fragen, RJ. (1991). Intravenous drug delivery systems. En *Drug infusions in anesthesiology* (pp. 23-61): Raven Press, 23-61.
- Frölich, MA, Price, DD, Robinson, ME, y cols. (2005). The effect of propofol on thermal pain perception. *Anesth. Analg.*, 100(2), 481-486.
- Garofalo, NA, Teixeira Neto, FJ, Alvaides, RK, y cols. (2012). Agreement between direct, oscillometric and Doppler ultrasound blood pressures using three different cuff positions in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39(4), 324-334.
- Gerecke, M. (1983). Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*, 16 Suppl 1, 11s-16s.
- Glen, JB, Davies, GE, Thomson, DS, y cols. (1979). An animal model for the investigation of adverse responses to i.v. anesthetic agents and their solvents. *Br J Anaesth*, 51(9), 819-827.
- Godet, G, Watremez, C, El Kettani, C, y cols. (2001). A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, and propofol/isoflurane anesthesia in patients undergoing carotid surgery: A quality of anesthesia and recovery profile. *Anesth Analg*, 93(3), 560-565.
- Goh, AN, Bagshaw, O, y Courtman, S. (2019). A follow-up survey of total intravenous anesthesia usage in children in the U.K. and Ireland. *Paediatr Anaesth*, 29(2), 180-185.
- Goodchild, CS, y Serrao, JM. (1989). Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br J Anaesth.*, 63(1), 87-92.
- Goodman, NW, Black, AMS, y Carter, JA. (1987). Some ventilatory effects

- of propofol as sole anesthetic agent. *Br J Anaesth*, 59(12), 1497-1503.
- Goodwin, WA, Keates, HL, Pasloske, K, y cols. (2011). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the injectable anaesthetic alfaxalone in the horse. *Vet Anaesth Analg*, 38(5), 431-438.
- Grasso, SC, Ko, JC, Weil, AB, y cols. (2015). Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 246(7), 754-764.
- Grubler, MR, Wigger, O, Berger, D, y cols. (2017). Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. *Swiss Med Wkly*, 147, w14491.
- Guindon, J, LoVerme, J, Piomelli, D, y cols. (2007). The antinociceptive effects of local injections of propofol in rats are mediated in part by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Anesth Analg*, 104(6), 1563-1569, table of contents.
- Guitton, J, Buronfosse, T, Desage, M, y cols. (1998). Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anaesth*, 80(6), 788-795.
- Gupta, A, Stierer, T, Zuckerman, R, y cols. (2004). Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. *Anesth Analg*, 98(3), 632-641.
- Gurney, M, Cripps, P, y Mosing, M. (2009). Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *J Small Anim Pract*, 50(9), 474-477.
- Halford, FJ. (1943). A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. *Anesthesiology*, 4, 67-69.
- Hall, LW, y Chambers, JP. (1987). A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J Small Anim Pract*, 28(7), 623-637.
- Hall, RI, Schwieger, IM, y Hug, CC. (1988). The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology*, 68(6), 862-866.
- Hamza, J, Ecoffey, C, y Gross, JB. (1989). Ventilatory response to CO₂ following intravenous ketamine in children. *Anesthesiology*, 70(3), 422-425.
- Haskins, S. (2015). Monitoring Anesthetized Patients. En Grimm, K, Lamont, L, Tranquilli, W, Greene, S, y Robertson, S (Eds.), *Lumb and Jones. Veterinary Anesthesia and Analgesia* (5th ed., pp. 297-323): John Wiley and Sons.
- Hay Kraus, BL, Greenblatt, DJ, Venkatakrishnan, K, y cols. (2000). Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. *Xenobiotica*, 30(6), 575-588.
- Herbert, GL, Bowl, KL, Ford-Fennah, V, y cols. (2013). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg*, 40(2), 124-133.
- Hill, M, Peat, W, y Courtman, S. (2008). A national survey of propofol infusion use by paediatric anaesthetists in Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth*, 18(6), 488-493.
- Hill, RJ, y Williams, C. (2011). PropoClear 10 mg/ml emulsion for

- injection for cats and dogs. *Vet Rec*, 168(7), 194.
- Hirota, K, y Lambert, DG. (1996). Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*, 77(4), 441-444.
- Hirshman, CA, McCullough, RE, Cohen, PJ, y cols. (1975). Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology*, 43(6), 628-634.
- Hopkins, A, Giuffrida, M, y Larenza, MP. (2014). Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 41(1), 64-72.
- Hughes, JML, y Nolan, AM. (1999). Total intravenous anesthesia in greyhounds: Pharmacokinetics of propofol and fentanyl - A preliminary study. *Vet Surg*, 28(6), 513-524.
- Hunt, JR, Attenburrow, PM, Slingsby, LS, y cols. (2013). Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopaedic surgery. *J Small Anim Pract*, 54(8), 418-424.
- Ido, Y, Goto, H, Lavin, MJ, y cols. (1982). Effects of positive end-expiratory pressure on carotid blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Anesth Analg*, 61(7), 557-560.
- Iizuka, T, Kamata, M, Yanagawa, M, y cols. (2013). Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. *Vet J*, 198(1), 289-291.
- Ilkiw, JE. (1999). Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, 14(1), 27-37.
- Imbernon-Moya, A, Sanjuan-Alvarez, M, Ortiz-de Frutos, FJ, y cols. (2017). Environmental exposure of sevoflurane in healthcare workers. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 64(9), 539-540.
- Irwin, MG, Trinh, T, y Yao, CL. (2009). Occupational exposure to anaesthetic gases: a role for TIVA. *Expert Opin Drug Saf*, 8(4), 473-483.
- Ishizawa, Y. (2011). General Anesthetic Gases and the Global Environment. *Anesth Analg*, 112(1), 213-217.
- Italiano, M, y Robinson, R. (2018). Effect of benzodiazepines on the dose of alfaxalone needed for endotracheal intubation in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 45(6), 720-728.
- Jacobson, JD, McGrath, CJ, y Smith, EP. (1994). Cardiorespiratory effects of induction and maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and without prior administration of butorphanol or oxymorphone. *Am J Vet Res*, 55(4), 543-550.
- Janssen, PA, Niemegeers, CJ, Schellekens, KH, y cols. (1971). Etomidate, R-(+)-ethyl-1-(-methylbenzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittel-Forschung*, 21(8), 1234-1243.
- Jarman, R, y Lawrence Abel, A. (1936). Intravenous anesthesia with pentothal sodium. *The Lancet*, 227(5869), 422-423.
- Jia, N, Zuo, X, Guo, C, y cols. (2017). Synergistic antinociceptive effects of alfentanil and propofol in the formalin test. *Mol Med Rep*, 15(4), 1893-1899.
- Jones, DJ, Stehling, LC, y Zauder, HL. (1979). Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in

- the dog. *Anesthesiology*, 51(5), 430-434.
- Jones, RS. (2001). Epidural analgesia in the dog and cat. *Vet J*, 161(2), 123-131.
- Jones, RS, y West, E. (2019). Environmental sustainability in veterinary anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 46(4), 409-420.
- Kaartinen, JM, Pang, DSJ, Moreau, M, y cols. (2010). Hemodynamic Effects of an Intravenous Infusion of Medetomidine at Six Different Dose Regimens in IsofluraneAnesthetized Dogs. *Vet Ther*, 11(1), 9.
- Kaka, JS, y Hayton, WL. (1980). Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 8(2), 193-202.
- Kästner, SB. (2016). Injectable Anaesthetics. En Duke-Novakowski, T, Vries, Md, y Seymour, C (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (Third ed., pp. 190-206). Gloucester, UK.
- Keates, H, y Whittem, T. (2012). Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Res Vet Sci*, 93(2), 904-906.
- Keegan, RD, y Greene, SA. (1993). Cardiovascular effects of a continuous 2-hour propofol infusion in dogs - Comparison with isoflurane anesthesia. *Vet Surg*, 22(6), 537-543.
- Keegan, RD, Greene, SA, Moore, MP, y cols. (1993). Antagonism by flumazenil of midazolam-induced changes in quantitative electroencephalographic data from isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 54(5), 761-765.
- Kennedy, MJ, y Smith, LJ. (2015). A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg*, 42(4), 350-359.
- Kimura, ET, Darby, TD, Krause, RA, y cols. (1971). Parenteral toxicity studies with benzyl alcohol. *Toxicol Appl Pharmacol*, 18(1), 60-68.
- Klavas, DM, Karim, A, Lambert, BS, y cols. (2018). Does Total Intravenous Anesthesia With Short-acting Spinal Anesthetics in Primary Hip and Knee Arthroplasty Facilitate Early Hospital Discharge? *J Am Acad Orthop Surg*, 26(10), e221-e229.
- Klide, AM. (1976). Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *Am J Vet Res*, 37(2), 127-131.
- Ko, JC, Fox, SM, y Mandsager, RE. (2000). Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 216(10), 1578-1583.
- Kropf, J, y Hughes, JL. (2019). Effect of midazolam on the quality and duration of anaesthetic recovery in healthy dogs undergoing elective ovariohysterectomy or castration. *Vet Anaesth Analg*, 46(5), 587-596.
- Krug, W, y Losey, J. (2011). Area of desensitization following mental nerve block in dogs. *J Vet Dent*, 28(3), 146-150.
- Kumar, G, Stendall, C, Mistry, R, y cols. (2014). A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 69(10), 1138-1150.

- Kuusela, E, Raekallio, M, Anttila, M, y cols. (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 23(1), 15-20.
- Kuusela, E, Vainio, O, Short, CE, y cols. (2003). A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 26(3), 199-204.
- Lambert, JJ, Belelli, D, Peden, DR, y cols. (2003). Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Prog Neurobiol*, 71(1), 67-80.
- Lauder, GR. (2015). Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Paediatr Anaesth*, 25(1), 52-64.
- Lawrence, CJ, Prinzen, FW, y de Lange, S. (1996). The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesth Analg*, 83(6), 1160-1165.
- Lee, WK, Kim, MS, Kang, SW, y cols. (2015). Type of anaesthesia and patient quality of recovery: a randomized trial comparing propofol-remifentanyl total i.v. anaesthesia with desflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 114(4), 663-668.
- Lennon, PF, y Murray, PA. (1996). Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 84(2), 404-414.
- Lerche, P, y Muir, WW, 3rd. (2004). Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. *Am J Vet Res*, 65(6), 720-724.
- Levionnois, OL. (2016). Target-controlled infusion in small animals: improving anaesthetic safety. *Vet Rec*, 178(20), 501-502.
- Liao, P, Sinclair, M, Valverde, A, y cols. (2017). Induction dose and recovery quality of propofol and alfaxalone with or without midazolam coinduction followed by total intravenous anesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(5), 1016-1026.
- Lim, A, Braat, S, Hiller, J, y cols. (2018). Inhalational versus propofol-based total intravenous anaesthesia: practice patterns and perspectives among Australasian anaesthetists. *Anaesth Intensive Care*, 46(5), 480-487.
- Lin, GY, Robben, JH, Murrell, JC, y cols. (2008). Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 35(2), 141-153.
- Logan, M, y Farmer, JG. (1990). Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth*, 63(6), 645-647.
- Lorenz, IH, Kolbitsch, C, Lass-Flörl, C, y cols. (2002). Routine handling of propofol prevents contamination as effectively as does strict adherence to the manufacturer's recommendations. *Can J Anaesth*, 49(4), 347-352.
- Lowe, D, Hettrick, DA, Pagel, PS, y cols. (1996). Propofol alters left ventricular afterload as evaluated by aortic input impedance in dogs. *Anesthesiology*, 84(2), 368-376.
- Lucio, LMC, Braz, MG, do Nascimento Junior, P, y cols. (2018). [Occupational hazards, DNA damage, and oxidative stress on exposure to waste anesthetic gases]. *Rev Bras Anesthesiol*, 68(1), 33-41.
- Ludders, JW, Reitan, JA, Martucci, R, y cols. (1983). Blood pressure response to phenylephrine infusion in halothane-anesthetized dogs given

- acetylpromazine maleate. *Am J Vet Res*, 44(6), 996-999.
- Maddern, K, Adams, VJ, Hill, NA, y cols. (2010). Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet Anaesth Analg*, 37(1), 7-13.
- Mama, KR, Gaynor, JS, Harvey, RC, y cols. (2013). Multicenter clinical evaluation of a multi-dose formulation of propofol in the dog. *BMC Vet Res*, 9, 261.
- Maney, JK. (2017). Sedative and physiologic effects of low-dose intramuscular alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(5), 1184-1188.
- Maney, JK, Shepard, MK, Braun, C, y cols. (2013). A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 40(3), 237-244.
- March, PA, y Muir, WW. (2005). Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 32(5), 241-255.
- Marik, PE. (2004). Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Design*, 10(29), 3639-3649.
- Marshall, CA, Jones, RM, Bajorek, PK, y cols. (1992). Recovery characteristics using isoflurane or propofol for maintenance of anesthesia: a double-blind controlled trial. *Anaesthesia*, 47(6), 461-466.
- Martinez-Taboada, F, y Leece, EA. (2014). Comparison of propofol with ketofol, a propofol-ketamine admixture, for induction of anaesthesia in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 41(6), 575-582.
- Marx, T, Schmidt, M, Schirmer, U, y cols. (2001). Pollution of the environment and the workplace with anesthetic gases. *Int Anesthesiol Clin*, 39(2), 15-27.
- Matot, I, Neely, CF, Katz, RY, y cols. (1993). Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. *Anesthesiology*, 78(6), 1157-1165.
- Merin, RG, Bernard, JM, Doursout, MF, y cols. (1991). Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood-flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*, 74(3), 568-574.
- Michou, JN, Leece, EA, y Brearley, JC. (2012). Comparison of pain on injection during induction of anaesthesia with alfaxalone and two formulations of propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39(3), 275-281.
- Miller, DR. (1994). Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Can J Anaesth*, 41(7), 639-651.
- Minghella, E, Auckburally, A, Pawson, P, y cols. (2016). Clinical effects of midazolam or lidocaine co-induction with a propofol target-controlled infusion (TCI) in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 43(5), 472-481.
- Minghella, E, Benmansour, P, Iff, I, y cols. (2010). Pain after injection of a new formulation of propofol in six dogs. *Vet Rec*, 167(22), 866-867.
- Moran-Muñoz, R, Valverde, A, Ibancovich, JA, y cols. (2017). Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. *Can Vet J*, 58(7), 729-734.
- Morgan, D, y Legge, K. (1989). Clinical evaluation of propofol as an

- intravenous anesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec*, 124(2), 31-33.
- Morgan, M. (1983). Total intravenous anesthesia. *Anaesthesia*, 38, 1-9.
- Muir, W, y Hubbell, JA. (2012). Introduction to Anesthesia. En *Handbook of Veterinary Anesthesia 5th Edition* (5 ed., pp. 1-11): Mosby.
- Muir, W, Lerche, P, Wiese, A, y cols. (2008). Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 35(6), 451-462.
- Muir, WW, y Gadawski, JE. (1998). Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *Am J Vet Res*, 59(2), 157-161.
- Muir, WW, Hubbell, JA, y Bednarski, RM. (2007). Anesthetic procedures and techniques. En Muir, WW (Ed.), *Handbook of Veterinary Anesthesia* (pp. 361-377). St-Louis: Mosby.
- Muir, WW, Wiese, AJ, y March, PA. (2003). Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res*, 64(9), 1155-1160.
- Muñoz, KA, Robertson, SA, y Wilson, DV. (2017). Alfaxalone alone or combined with midazolam or ketamine in dogs: intubation dose and select physiologic effects. *Vet Anaesth Analg*, 44(4), 766-774.
- Murrell, JC, y Hellebrekers, LJ. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg*, 32(3), 117-127.
- Murrell, JC, van Notten, RW, y Hellebrekers, LJ. (2005). Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *Vet Rec*, 156(25), 804-808.
- Musk, GC, y Flaherty, DA. (2007). Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanyl for anaesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. *Vet Anaesth Analg*, 34(5), 359-364.
- Mutoh, T, Nishimura, R, Kim, HY, y cols. (1997). Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res*, 58(8), 885-890.
- Nadeson, R, y Goodchild, CS. (2000). Antinociceptive properties of neurosteroids II. Experiments with Saffan and its components alphaxalone and alphadolone to reveal separation of anaesthetic and antinociceptive effects and the involvement of spinal cord GABA(A) receptors. *Pain*, 88(1), 31-39.
- Nakayama, M, y Murray, PA. (1999). Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 91(3), 760-771.
- Noel, H, y Souttar, HS. (1913). The Anaesthetic Effects of the Intravenous Injection of Paraldehyde. *Ann Surg*, 57(1), 64-67.
- Nolan, A, y Reid, J. (1993). Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br J Anaesth*, 70(5), 546-551.
- Norton, JR, Ward, DS, Karan, S, y cols. (2006). Differences between midazolam and propofol sedation on upper airway collapsibility using dynamic negative airway pressure. *Anesthesiology*, 104(6), 1155-1164.

- Okushima, S, Vettorato, E, y Corletto, F. (2015). Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 42(1), 88-92.
- Olkola, KT, y Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* (182), 335-360.
- Oré, PC. (1875). *Études cliniques sur l'anesthésie chirurgicale par la méthode des injections de chloral dans les veines*: J.-B. Baillière et fils.
- Orion. (2009). Antisedan (atipamezole hydrochloride) [package insert]. New York: Pfizer Animal Health. En.
- Ozkose, Z, Ercan, B, Unal, Y, y cols. (2001). Inhalation versus total intravenous anesthesia for lumbar disc herniation - Comparison of hemodynamic effects, recovery characteristics, and cost. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 13(4), 296-302.
- Page, C. (1912). Hedonal as a general Anaesthetic administered by administered by intravenous infusion: a report on 75 cases. *The Lancet*, 179(4628), 1258-1264.
- Pagel, PS, Kampine, JP, Schmeling, WT, y cols. (1991). Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology*, 74(5), 900-907.
- Pagel, PS, Schmeling, WT, Kampine, JP, y cols. (1992). Alteration of canine left ventricular diastolic function by intravenous anesthetics in vivo. Ketamine and propofol. *Anesthesiology*, 76(3), 419-425.
- Pascoe, PJ. (2015). The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 42(4), 360-368.
- Pascoe, PJ, Ilkiw, JE, y Frischmeyer, KJ. (2006a). The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. *Vet Anaesth Analg*, 33(1), 2-7.
- Pascoe, PJ, Raekallio, M, Kuusela, E, y cols. (2006b). Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 33(2), 97-103.
- Pasloske, K, Gazzard, B, Perkins, N, y cols. (2005). *A multicentre clinical trial evaluating the efficacy and safety of Alfaxan®-CD RTU administered to dogs for induction and maintenance of anaesthesia*. Conferencia presentada en el British Small Animal Veterinary Association Congress; Birmingham, Reino Unido.
- Pasloske, K, Sauer, B, Perkins, N, y cols. (2009). Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J Vet Pharmacol Ther*, 32(5), 510-513.
- Pattanapon, N, Bootcha, R, y Petchdee, S. (2018). The effects of anesthetic drug choice on heart rate variability in dogs. *J Adv Vet Anim Res*, 5(4), 485-489.
- Puttick, RM, Diedericks, J, Sear, JW, y cols. (1992). Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br J Anaesth*, 69(4), 375-381.
- Pypendop, BH, y Ilkiw, JE. (2005). Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus

- of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 66(12), 2034-2038.
- Pypendop, BH, Ranasinghe, MG, y Pasloske, K. (2018). Pharmacokinetics of alfaxalone infusions, context-sensitive half-time and recovery times in male neutered cats. *Vet Anaesth Analg*, 45(5), 630-639.
- Qiu, Q, Choi, SW, Wong, SSC, y cols. (2016). Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes - a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 71(10), 1222-1233.
- Quiros-Carmona, S, Navarrete, R, Dominguez, JM, y cols. (2017). A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. *Vet Anaesth Analg*, 44(2), 228-236.
- Quirós-Carmona, S, Navarrete, R, Dominguez, JM, y cols. (2017). A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. *Vet Anaesth Analg*, 44(2), 228-236.
- Quiros Carmona, S, Navarrete-Calvo, R, Granados, MM, y cols. (2014). Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Res Vet Sci*, 97(1), 132-139.
- Raisis, AL, Smart, L, Drynan, E, y cols. (2015). Cardiovascular function during maintenance of anaesthesia with isoflurane or alfaxalone infusion in greyhounds experiencing blood loss. *Vet Anaesth Analg*, 42(2), 133-141.
- Reddy, RV, Moorthy, SS, Dierdorf, SF, y cols. (1993). Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg*, 77(5), 1008-1011.
- Reed, RA, Seddighi, MR, Odoi, A, y cols. (2015). Effect of ketamine on the minimum infusion rate of propofol needed to prevent motor movement in dogs. *Am J Vet Res*, 76(12), 1022-1030.
- Reich, DL, y Silvay, G. (1989). Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*, 36(2), 186-197.
- Reves, JG, Fragen, RJ, Vinik, HR, y cols. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 62(3), 310-324.
- Roberts, M, y Jagdish, S. (2016). A History of Intravenous Anesthesia in War (1656-1988). *J Anesth Hist*, 2(1), 13-21.
- Robertson, SA, Johnston, S, y Beemsterboer, J. (1992). Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in greyhounds and non-greyhounds. *Am J Vet Res*, 53(6), 1027-1032.
- Robinson, R, y Borer-Weir, K. (2013). A dose titration study into the effects of diazepam or midazolam on the propofol dose requirements for induction of general anaesthesia in client owned dogs, premedicated with methadone and acepromazine. *Vet Anaesth Analg*, 40(5), 455-463.
- Rodrigo-Mocholi, D, Escudero, E, Belda, E, y cols. (2018). Pharmacokinetics and effects of alfaxalone after intravenous and intramuscular administration to cats. *N Z Vet J*, 66(4), 172-177.

- Rodriguez, JM, Munoz-Rascon, P, Navarrete-Calvo, R, y cols. (2012). Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alphaxalone or etomidate in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39(4), 357-365.
- Salonen, JS. (1992). Chemistry and pharmacokinetics of the alpha-2-adrenoreceptor agonists. En Short, C y Van Poznack, A (Eds.), *Animal Pain* (pp. 191-200). New York: Churchill Livingstone.
- Sams, L, Braun, C, Allman, D, y cols. (2008). A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 35(6), 488-494.
- Sanchez, A, Belda, E, Escobar, M, y cols. (2013). Effects of altering the sequence of midazolam and propofol during co-induction of anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 40(4), 359-366.
- Sarotti, D, Rabozzi, R, y Franci, P. (2015). Comparison of epidural versus intrathecal anaesthesia in dogs undergoing pelvic limb orthopaedic surgery. *Vet Anaesth Analg*, 42(4), 405-413.
- Sarotti, D, Rabozzi, R, y Franci, P. (2016). Impact evaluation of two different general anesthesia protocols (TIVA with propofol vs isoflurane) on the total number of interventions to treat cardiovascular depression or arousal/movement episodes in dogs undergoing orthopedic surgery receiving an intrathecal anesthesia. *J Vet Med Sci*, 78(10), 1549-1555.
- Schifilliti, D, Mondello, S, D'Arrigo, MG, y cols. (2011). Genotoxic effects of anesthetic agents: an update. *Expert Opin Drug Saf*, 10(6), 891-899.
- Schraag, S. (2001). Theoretical basis of target controlled anaesthesia: history, concept and clinical perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 15(1), 1-17.
- Sear, JW. (2017). When and How Did It All Begin? A Brief History of Intravenous Anesthesia. En Absalom A., Mason K. (eds) *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions. A Comprehensive Global Anthology* (pp. 3-8): Springer, Cham.
- Sebel, PS, y Lowdon, JD. (1989). Propofol - a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 71(2), 260-277.
- Seddighi, R, Egger, CM, Rohrbach, BW, y cols. (2011). The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 38(3), 195-202.
- Seliskar, A, Nemec, A, Roskar, T, y cols. (2007). Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *Vet Rec*, 160(3), 85-91.
- Seo, JI, Han, SH, Choi, R, y cols. (2015). Cardiopulmonary and anesthetic effects of the combination of butorphanol, midazolam and alfaxalone in Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg*, 42(3), 304-308.
- Shafer, SL, y Gambús, PL. (1996). Inhalation versus intravenous anesthesia: a fictitious debate between EI Eger II and PF White. *J Clin Anesth*, 8(3), S38-S41.
- Sharma, A, Bhatia, P, Vyas, V, y cols. (2019). Should Total Intravenous Anesthesia Be Used to Prevent the Occupational Waste Anesthetic Gas Exposure of Pregnant Women in Operating Rooms? *Anesth Analg*, 128(1), 188-190.

- Sherman, J, Le, C, Lamers, V, y cols. (2012). Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. *Anesth. Analg.*, 114(5), 1086-1090.
- Shimoda, LA, y Laurie, SS. (2014). HIF and pulmonary vascular responses to hypoxia. *J Appl Physiol*, 116(7), 867-874.
- Simons, PJ, Cockshott, ID, Douglas, EJ, y cols. (1991). Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica*, 21(10), 1243-1256.
- Sinclair, MD. (2003). A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*, 44(11), 885-897.
- Siriarchavatana, P, Ayers, JD, y Kendall, LV. (2016). Anesthetic Activity of Alfaxalone Compared with Ketamine in Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 55(4), 426-430.
- Smith, CK, Seddighi, R, Cox, SK, y cols. (2017). Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(6), 1287-1295.
- Smith, I, y White, PF. (1998). Historical and scientific background of intravenous anaesthesia. En Hahn, CEW y Adams, AP (Eds.), *Total Intravenous Anaesthesia* (1 ed., pp. 1-17). London: BMJ Books.
- Smith, I, White, PF, Nathanson, M, y cols. (1994). Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology*, 81(4), 1005-1043.
- Smith, JA, Gaynor, JS, Bednarski, RM, y cols. (1993). Adverse-effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 202(7), 1111-1115.
- Sneyd, JR. (1992). Excitatory events associated with propofol anaesthesia: a review. *J R Soc Med*, 85(5), 288-291.
- Sneyd, JR, Carr, A, Byrom, WD, y cols. (1998). A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol*, 15(4), 433-445.
- Snodgrass, SR. (1990). Myoclonus: analysis of monoamine, GABA, and other systems. *FASEB J*, 4(10), 2775-2788.
- Snyder, CJ, y Snyder, LB. (2013). Effect of mepivacaine in an infraorbital nerve block on minimum alveolar concentration of isoflurane in clinically normal anesthetized dogs undergoing a modified form of dental dolorimetry. *J Am Vet Med Assoc*, 242(2), 199-204.
- Solano, AM, Pypendop, BH, Boscan, PL, y cols. (2006). Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 67(1), 21-25.
- Sosis, MB, Braverman, B, y Villaflor, E. (1995). Propofol, but not thiopental, supports the growth of *Candida albicans*. *Anesth Analg*, 81(1), 132-134.
- Steffey, E, Mama, K, y Brosnan, R. (2015). Inhalation anesthetics. En Grimm, K, Lamont, L, Tranquilli, W, Greene, S, y Robertson, S (Eds.), *Lumb and Jones. Veterinary Anesthesia and Analgesia* (5th ed., pp. 297-323): John Wiley and Sons.
- Steffey, EP. (1995). Inhalation Anesthetics. En Adams, HR (Ed.), *Veterinary Pharmacology and*

- Therapeutics* (7th ed., pp. 179-208). Ames, Iowa: Iowa State University Press.
- Stegmann, GF, y Bester, L. (2001). Some clinical effects of midazolam premedication in propofol-induced and isoflurane-maintained anaesthesia in dogs during ovariohysterectomy. *J S Afr Vet Assoc*, 72(4), 214-216.
- Strachan, FA, Mansel, JC, y Clutton, RE. (2008). A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental. *J Small Anim Pract*, 49(4), 186-190.
- Suarez, MA, Dzikiti, BT, Stegmann, FG, y cols. (2012). Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39(3), 236-244.
- Sullivan, R. (2017). Waste gas scavenging in the work place: active vs. passive. *Lab animal*, 46(11), 438-439.
- Sunzel, M, Paalzow, L, Berggren, L, y cols. (1988). Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*, 25(5), 561-569.
- Takizawa, D, Hiraoka, H, Goto, F, y cols. (2005). Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*, 102(2), 327-330.
- Thompson, LF, Surface, EA, Martin, DL, y cols. (2003). From paper to pixels: Moving personnel surveys to the Web. *Pers Psychol*, 56(1), 197-227.
- Tonner, PH. (2005). Balanced anaesthesia today. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 19(3), 475-484.
- Torske, KE, y Dyson, DH. (2000). Epidural analgesia and anesthesia. *Vet Clin N Am-Small Anim Pract*, 30(4), 859.
- Tranquilli, W, y Grimm, K. (2015). Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia. En Grimm, K, Lamont, L, Tranquilli, W, Greene, S, y Robertson, S (Eds.), *Lumb and Jones. Veterinary Anesthesia and Analgesia* (5th ed., pp. 3-10): John Wiley and Sons.
- Trapani, G, Altomare, C, Liso, G, y cols. (2000). Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem*, 7(2), 249-271.
- Troncy, E. (2002). Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999) (vol 221, pg 666, 2002). *J Am Vet Med Assoc*, 221(8), 1149-1149.
- Tsai, YC, Wang, LY, y Yeh, LS. (2007). Clinical comparison of recovery from total intravenous anesthesia with propofol and inhalation anesthesia with isoflurane in dogs. *J Vet Med Sci*, 69(11), 1179-1182.
- Tsompanidou, PP, Kazakos, GM, y Anagnostou, TL. (2013). Dopamine-induced bradycardia in two dogs under isoflurane anaesthesia. *J Small Anim Pract*, 54(12), 672-674.
- Tusell, JM, Andaluz, A, Prandi, D, y cols. (2005). Effects of epidural anaesthesia-analgesia on intravenous anaesthesia with propofol. *Vet J*, 169(1), 108-112.
- Tweed, WA, Minuck, M, y Mymin, D. (1972). Circulatory responses to

- ketamine anesthesia. *Anesthesiology*, 37(6), 613-619.
- Uilenreef, JJ, Murrell, JC, McKusick, BC, y cols. (2008). Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg*, 35(1), 1-12.
- Vachon, C, Belanger, MC, y Burns, PM. (2014). Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic devices for blood pressure measurements in anesthetized and conscious dogs. *Res Vet Sci*, 97(1), 111-117.
- Vainio, O. (1991). Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *Vet Anaesth Analg*, 18(1), 35-37.
- Vaisman, AI. (1967). [Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthetists]. *Eksp Khir Anesteziol*, 12(3), 44-49.
- Valverde, A, Dyson, DH, y McDonell, WN. (1989). Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth*, 36(6), 629-632.
- Veroli, P, O'Kelly, B, Bertrand, F, y cols. (1992). Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*, 68(2), 183-186.
- Vieira, E, Cleatonjones, P, Austin, JC, y cols. (1980). Effects of low concentrations of nitrous-oxide on rat fetuses. *Anesth Analg*, 59(3), 175-177.
- Visoiu, M, Young, MC, Wieland, K, y cols. (2014). Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 118(2), 388-396.
- Waelbers, T, Vermoere, P, y Polis, I. (2009). Total intravenous anesthesia in dogs. *Vlaams Diergen.skund. Tijds.*, 78(3), 160-169.
- Warne, LN, Beths, T, Whittem, T, y cols. (2015). A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *Vet J*, 203(2), 141-148.
- Watkins, SB, Hall, LW, y Clarke, KW. (1987). Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet Rec*, 120(14), 326-329.
- Watson, CG. (1916). Amputations at base hospitals in France. *Br Med J*, 1(2883), 479-480.
- Weir, CJ, Ling, AT, Belelli, D, y cols. (2004). The interaction of anaesthetic steroids with recombinant glycine and GABAA receptors. *Br J Anaesth*, 92(5), 704-711.
- White, PF. (1988). Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Sem Anaesth*, 7, 4-20.
- White, SM, y Shelton, CL. (2019). Abandoning inhalational anaesthesia. *Anaesthesia*, 75(4), 451-454.
- Whittem, T, Beths, T, y Bauquier, SH. (2015). General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic Drugs. En Grimm, K, Lamont, L, Tranquilli, W, Greene, S, y Robertson, S (Eds.), *Lumb and Jones. Veterinary Anesthesia and Analgesia* (5th ed., pp. 147-177); John Wiley and Sons.
- Whittem, T, Pasloske, KS, Heit, MC, y cols. (2008). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J Vet Pharmacol Ther*, 31(6), 571-579.
- Wilson, J, Doherty, TJ, Egger, CM, y cols. (2008). Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the

- combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 35(4), 289-296.
- Wong, GTC, Choi, SW, Tran, DH, y cols. (2018). An international survey evaluating factors influencing the use of total intravenous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 46(3), 332-338.
- Wright, KB. (2017). Researching Internet-Based Populations: Advantages and Disadvantages of Online Survey Research, Online Questionnaire Authoring Software Packages, and Web Survey Services. *J Comput Mediat Commun*, 10(3), 1034.
- Zapata, A, Laredo, FG, Escobar, M, y cols. (2018). Effects of midazolam before or after alfaxalone for co-induction of anaesthesia in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 45(5), 609-617.
- Zoran, DL, Riedesel, DH, y Dyer, DC. (1993). Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds *Am J Vet Res*, 54(5), 755-760.

ANEXOS

Anexo 1. Escala para valoración de la sedación.

Anexo 1.1. Escala de valoración de la sedación obtenida tras la premedicación anestésica (ensayos clínicos 1, 2 y 3), adaptada de Gurney y cols. (2009).

Observaciones		Puntuación
Postura	En estación	0
	Decúbito esternal	1
	Decúbito lateral	2
Apariencia general	Sin sedación aparente	0
	Sedación leve	1
	Sedación moderada	2
	Sedación profunda	3
Reflejo palpebral	Fuerte	0
	Lento	1
	Ausente	2
Posición del globo ocular	Centrado	0
	Rotado ventralmente	2
Respuesta al sonido (palmada)	Movimiento del cuerpo	0
	Movimiento de la cabeza	1
	Movimiento de la oreja	2
	No reacciona	3
Resistencia al decúbito lateral	Completa (permanece en estación)	0
	Requiere sujeción moderada	1
	Requiere sujeción ligera	2
	No ofrece resistencia	3
Puntuación máxima posible		15

Anexo 2. Escalas para valoración de la calidad de recuperación anestésica.

Anexo 2.1. Escala de valoración de la recuperación anestésica empleada en perros sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior y anestesiados con isoflurano o TIVA de propofol y anestesia epidural (ensayo clínico 1), adaptada de Sams y cols. (2008).

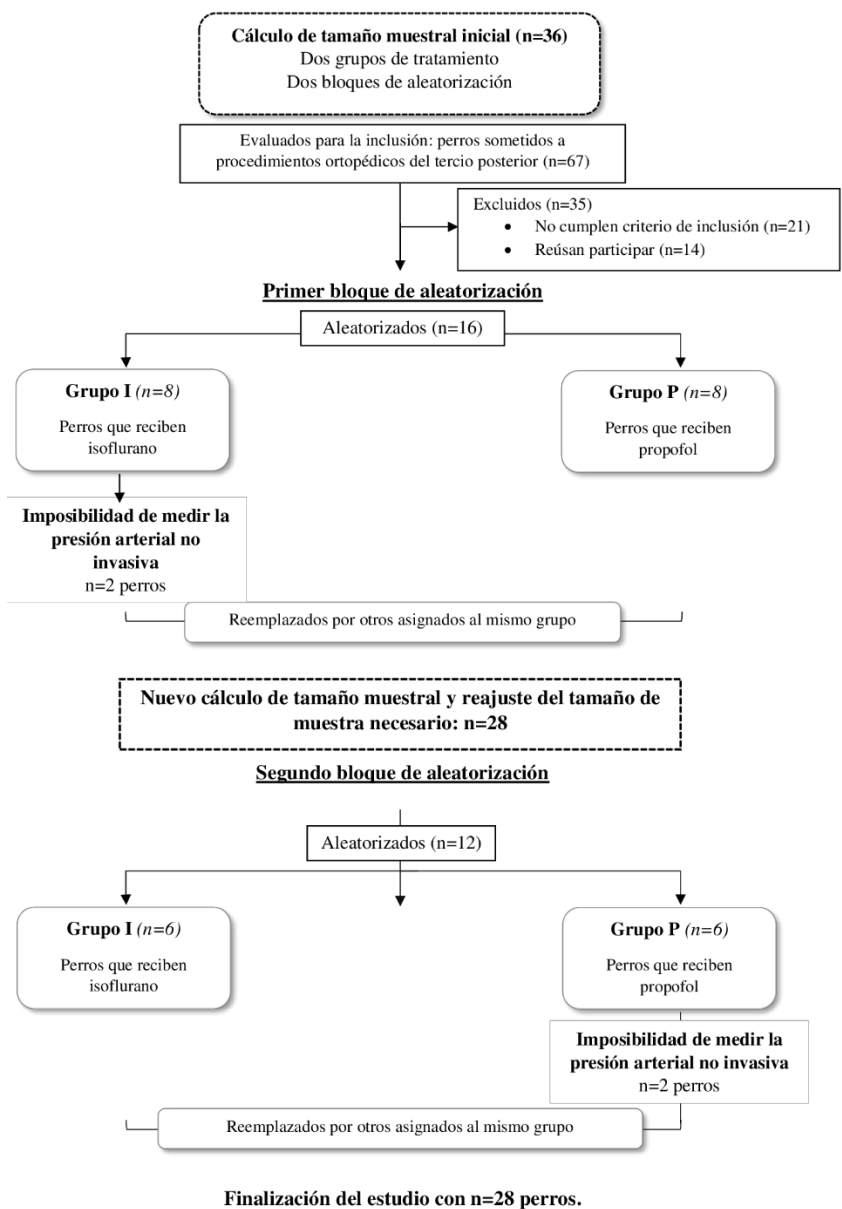
Observación sobre la recuperación	Puntuación	Clasificación
Perfecta, sin vocalización, recuperación suave sin complicaciones.	0	Aceptable
Buena, recuperación sin complicaciones.	1	Aceptable
Inadecuada, presencia de vocalizaciones, recuperación difícil.	2	Inaceptable
Brusca, excitación severa.	3	Inaceptable

Anexo 2.2. Escala de valoración de la recuperación anestésica empleada en los perros sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior y anestesiados con TIVA de propofol solo o combinado con CRI de ketamina o dexmedetomidina y anestesia epidural (ensayo clínico 2) y en los perros sometidos a procedimientos odontológicos y anestesiados con TIVA de alfaxalona sola o combinada con infusión continua de ketamina o midazolam (ensayo clínico 3), adaptada de Caines y cols. (2014).

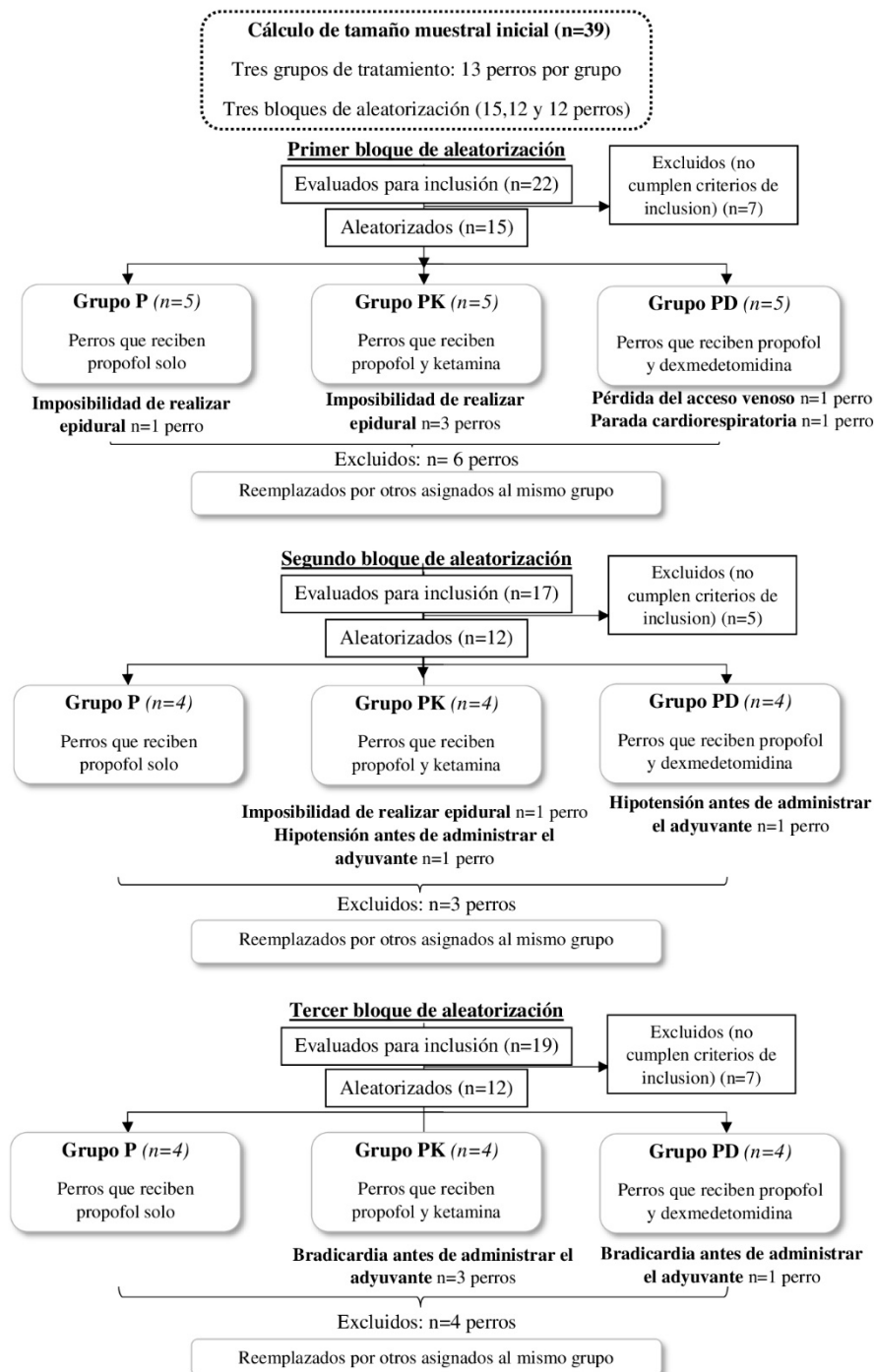
Observación sobre la recuperación	Puntuación	Clasificación
Recuperación muy tranquila, sin agitación ni efectos adversos. No pedaleos, vocalizaciones ni mioclonías.	0	Aceptable
Recuperación suave, con ligera agitación (<30 segundos). No pedaleos, vocalizaciones ni mioclonías	1	Aceptable
Recuperación moderadamente suave con agitación. Pedaleos, vocalizaciones o mioclonías de corta duración. No requiere sedación.	2	Aceptable
Recuperación agitada. Pedaleos, vocalizaciones y/o mioclonías de mayor intensidad y/o duración. Puede requerir sedación.	3	Inaceptable
Recuperación muy agitada (excitación severa), con pedaleos, vocalizaciones, mioclonías y/o agresión. Requiere sedación.	4	Inaceptable

Anexo 3. Diagramas de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

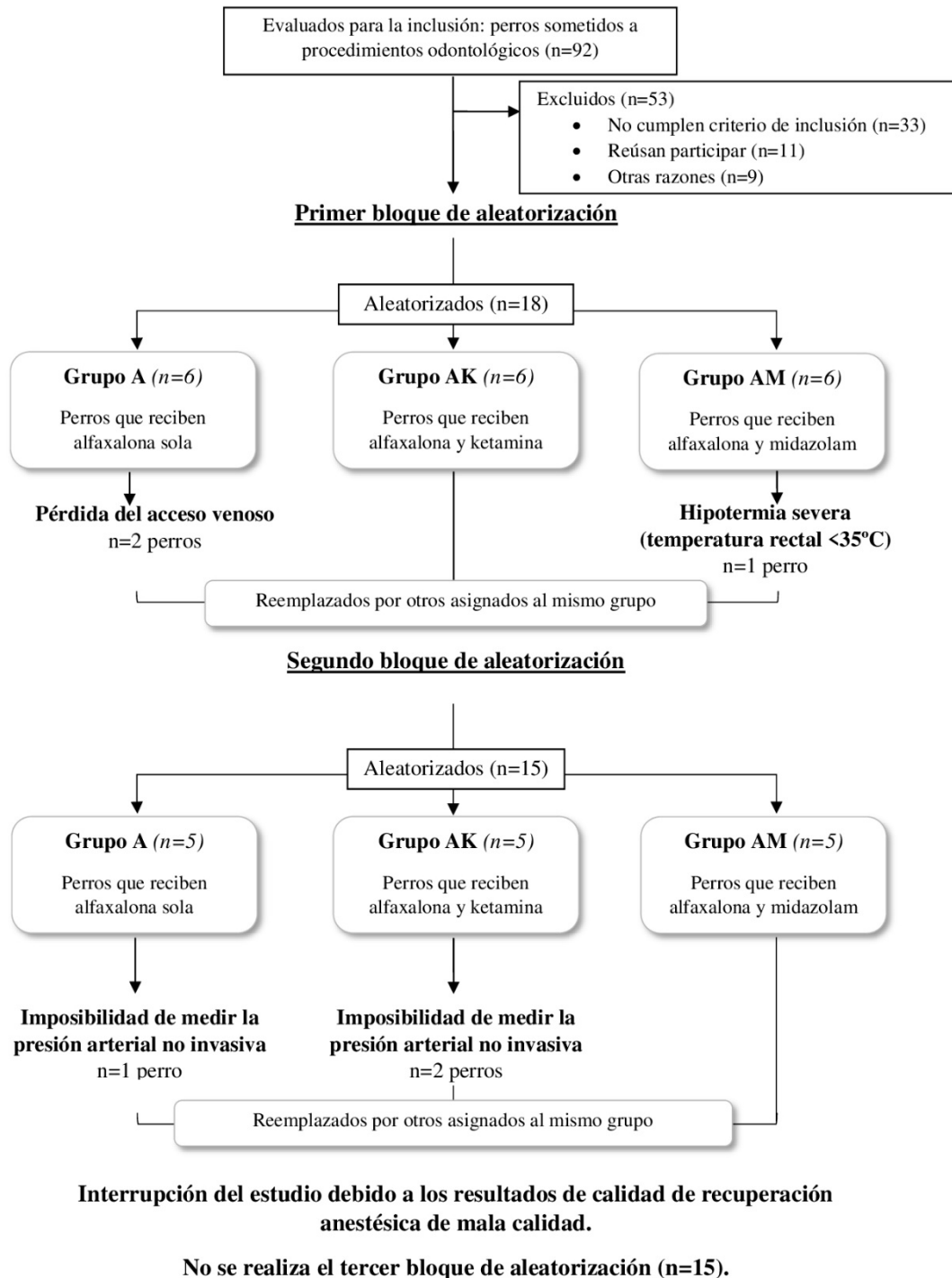
Anexo 3.1 Diagrama de flujo de los perros sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior y anestesiados con isoflurano o TIVA de propofol y anestesia epidural (ensayo clínico 1).



Anexo 3.2. Diagrama de flujo de los perros sometidos a cirugía ortopédica del tercio posterior y anestesiados con TIVA de propofol solo o combinado con infusión continua de ketamina o dexmedetomidina y anestesia epidural (ensayo clínico 2).



Anexo 3.3. Diagrama de flujo de los perros sometidos a procedimientos odontológicos y anestesiados con TIVA de alfaxalona sola o combinada con infusión continua de ketamina o midazolam (ensayo clínico 3).



Anexo 4. Cuestionario sobre aplicación de TIVA.

Preguntas y opciones de respuesta recogidas en el Cuestionario sobre aplicación de anestesia total intravenosa (TIVA) en la especie canina, dirigida a veterinarios hispanohablantes con interés en anestesia.

1) DATOS DEMOGRÁFICOS

1. Sexo

Hombre ☐ Mujer ☐

2. ¿En qué año obtuvo el título de licenciado/graduado en veterinaria?

Por favor, indique (lista desplegable)

3. ¿Cuántos años ha trabajado como veterinario en clínica?

☐ <2 ☐ 2-5 ☐ 6-10 ☐ 11-15 ☐ >16

4. ¿En qué país obtuvo el título de licenciado/graduado en veterinaria?

Por favor, indique (lista desplegable)

5. ¿En qué país trabaja actualmente?

Por favor, indique (lista desplegable)

6. ¿Cuál es su nivel de especialización (o categoría) en anestesiología veterinaria?

☐ Alto: dedicación exclusiva a la anestesia veterinaria con diplomatura (Colegio Americano o Europeo de Anestesia y Analgesia Veterinaria; ACVAA o ECVA, respectivamente)

☐ Intermedio: dedicación exclusiva a la anestesia veterinaria sin diplomatura

☐ Bajo: dedicación parcial a la anestesia veterinaria sin diplomatura

7. Por favor, indique el grado de especialización que posee en anestesiología veterinaria (marque todos los que se apliquen)

☐ Diplomatura del ECVA o ACVA

☐ Residencia del ECVA o ACVA

☐ Internado de anestesia

☐ Curso de posgrado

☐ Certificación nacional

- ☐ Doctorado
- ☐ Otro (por favor, especifique)

8. Por favor, indique el tipo de centro veterinario en el que trabaja

- ☐ Público
- ☐ Privado

9. ¿Cuántos veterinarios realizan anestesia en su centro de trabajo?

Por favor, indique (lista desplegable)

10. ¿Cuántos veterinarios trabajan en su centro de trabajo?

Por favor, indique (lista desplegable)

11. Por favor, indica el número de asistentes técnicos veterinarios o enfermeras veterinarias que trabajan en su centro de trabajo

- ☐ <5
- ☐ 5-15
- ☐ >15

12. ¿Cuántos perros anestesia aproximadamente cada semana? (Considere únicamente los procedimientos que conllevan anestesia general, no solo sedación)

Por favor, indique (lista desplegable)

13. ¿Dispone su centro de trabajo de sistemas de extracción y eliminación de gases anestésicos? (Marque todos los que se apliquen)

- ☐ Sí, sistema activo (aspiración)
- ☐ Sí, sistema pasivo (filtro de carbón)
- ☐ No

2) USO DE ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (TIVA) EN PERROS

14. ¿Ha utilizado TIVA alguna vez?

- ☐ Sí
- ☐ No

Sección A (para los encuestados que han usado TIVA alguna vez, en pregunta 14)

15. Por favor, indique los fármacos que ha utilizado en TIVA (solo durante el mantenimiento anestésico, no incluya los sedantes usados para la premedicación anestésica)

- ☐ Propofol como único fármaco
- ☐ Alfaxalona como único fármaco
- ☐ Propofol combinado con otros fármacos sedantes, hipnóticos, relajantes musculares o analgésicos
- ☐ Alfaxalona combinada con otros fármacos sedantes, hipnóticos, relajantes musculares o analgésicos

16. ¿Con qué frecuencia utiliza TIVA en su actividad anestésica habitual?

- ☐ Nunca
- ☐ Casi nunca
- ☐ A veces
- ☐ Casi siempre
- ☐ Siempre

17. De acuerdo con su experiencia clínica (u opinión), las ventajas de la TIVA son:

	Mucho	Bastante	Poco	Nada
Estabilidad cardiovascular	☐	☐	☐	☐
Estabilidad de plano anestésico	☐	☐	☐	☐
Facilidad de uso	☐	☐	☐	☐
Recuperación corta	☐	☐	☐	☐
Buena calidad de recuperación	☐	☐	☐	☐

Indique su grado de acuerdo o desacuerdo con las siguientes afirmaciones sobre la TIVA, en comparación con la anestesia inhalatoria:

18. La TIVA es más cara que la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo

- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

19. La TIVA es más difícil de realizar que la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

20. El equipamiento necesario para realizar TIVA es económicamente inasequible

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

21. El equipamiento necesario para realizar TIVA es más difícil de usar que el de la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

22. La TIVA produce mayor depresión cardiovascular que la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

23. La TIVA produce mayor depresión respiratoria que la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

24. La estabilidad de plano anestésico es menor cuando se realiza TIVA comparada con la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

25. La TIVA produce una recuperación anestésica más prolongada que la anestesia inhalatoria

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

26. Sólo considero la utilización de TIVA en aquellos procedimientos en los que está específicamente indicada

- ☐ Totalmente de acuerdo
- ☐ De acuerdo
- ☐ Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- ☐ En desacuerdo
- ☐ Totalmente en desacuerdo

Sección B (para los encuestados que no han usado TIVA nunca)

27. Si nunca ha realizado una TIVA, por favor indique las razones (marque todas las que se apliquen)

- ☐ Falta de equipamiento (bomba de infusión)
- ☐ Mayor coste de la TIVA que de la anestesia inhalatoria
- ☐ Falta de familiaridad con el uso de TIVA
- ☐ Mayor dificultad de la técnica de TIVA, en comparación con la anestesia inhalatoria
- ☐ Contraindicación por el tipo de paciente o procedimiento
- ☐ Mayor depresión cardiovascular de la TIVA, en comparación con la anestesia inhalatoria
- ☐ Mayor depresión respiratoria de la TIVA, en comparación con la anestesia inhalatoria
- ☐ Recuperación anestésica más prolongada con la TIVA, en comparación con la anestesia inhalatoria

- ☐ No decido yo el protocolo anestésico en mi centro de trabajo (protocolo anestésico preestablecido)
- ☐ Otra razón (por favor, especifique)

3) PROBLEMA DE SUMINISTRO DE ISOFLURANO

Considerando que existe una situación de falta de suministro de isoflurano por un periodo superior a tres meses, en los cuales no es posible disponer de este fármaco (*para todos los encuestados*):

28. Por favor, ordene según su grado de preferencia las siguientes opciones para llevar a cabo la anestesia general en pacientes de la especie canina

	Primera opción	Segunda opción	Tercera opción	Cuarta opción
Sevoflurano/otro anestésico inhalatorio	☐	☐	☐	☐
Sedación profunda con fármacos inyectables	☐	☐	☐	☐
Anestesia total intravenosa	☐	☐	☐	☐
Suspensión de la actividad anestésica	☐	☐	☐	☐

Anexo 5. Publicaciones y trabajos en fase de revisión

Artículo 1

Bustamante R., Aguado D., Cediel R., Gómez de Segura I.A., Canfrán S.

Clinical comparison of the effects of isoflurane or propofol anaesthesia on mean arterial blood pressure and ventilation in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia.

Vet J. 2018 Mar; 233: 49-54.

Artículo 2

Bustamante R., Canfrán S., Gómez de Segura I.A., Aguado D.

Effects of ketamine or dexmedetomidine continuous rate infusions on propofol total intravenous anaesthesia requirements in dogs undergoing orthopaedic procedures receiving epidural anaesthesia: a randomized clinical trial.

Bajo revisión en Vet Anaesth Analg.

Artículo 3

Bustamante R., Gómez de Segura I.A., Canfrán S., Aguado D.

Effects of ketamine or midazolam continuous rate infusions on alfaxalone total intravenous anaesthesia requirements and recovery quality in healthy dogs: a randomized clinical trial.

Vet Anaesth Analg. 2020 Mar; In press.

Artículo 4

Bustamante R., Ortiz-Díez G., Canfrán S., Gómez de Segura I.A., Aguado D.

Attitudes of Spanish-speaking veterinary anaesthetists towards use of total intravenous anaesthesia (TIVA) in dogs: a survey study.

Bajo revisión en Vet Anaesth Analg.



Original Article

Clinical comparison of the effects of isoflurane or propofol anaesthesia on mean arterial blood pressure and ventilation in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia



R. Bustamante, D. Aguado, R. Cediél, I.A. Gómez de Segura, S. Canfrán*

Anaesthesiology Service, Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Teaching Hospital, Veterinary Faculty, Complutense University of Madrid, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Dog
Isoflurane
Propofol
Total intravenous anaesthesia

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the effects on mean arterial pressure (MAP) and ventilation of propofol total IV anaesthesia (TIVA) and isoflurane as anaesthetic maintenance in healthy dogs undergoing orthopaedic surgery, with epidural anaesthesia. Dogs were premedicated IM with dexmedetomidine (4 µg/kg) and methadone (0.3 mg/kg), induced with IV propofol (0.65–5 mg/kg) and randomly assigned to be maintained with isoflurane (group I) or propofol (group P). Isoflurane end-tidal concentration (EtISO) and propofol infusion rate were adjusted during the surgery to maintain a suitable anaesthetic depth. All dogs received bupivacaine (1 mg/kg) and morphine (0.1 mg/kg) in the lumbosacral epidural space (total volume 0.2 mL/kg). MAP was recorded every 5 min during the procedure. Statistical analysis was performed using parametric (Student's *t* test) and nonparametric (Mann–Whitney *U*-test, chi-square) tests, as appropriate.

Anaesthetic maintenance in groups I and P was accomplished by providing a mean EtISO of $1.12 \pm 0.15\%$ and a mean propofol infusion rate of 15.0 ± 4.7 mg/kg/h, respectively. MAP was significantly higher in group P than in group I (92 ± 17 mmHg versus 78 ± 10 mmHg; $P = 0.021$). Eleven dogs in group P and two dogs in group I reached an $\text{EtCO}_2 > 7.3$ kPa, requiring mechanical ventilation ($P = 0.001$). In combination with epidural anaesthesia, propofol TIVA improved MAP and is a suitable alternative to isoflurane in orthopaedic surgery of the hind limb in healthy dogs. Nevertheless, since it was associated with increased respiratory depression, mechanical ventilation should be available.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Anaesthetic maintenance in small animal practice is commonly accomplished with inhalation anaesthesia. Halogenated ether isoflurane promotes anaesthetic depth stability with limited respiratory depression. However, it can produce adverse effects including dose-dependent hypotension (Klide, 1976) and decreased myocardial contractility. Also, these drugs are highly polluting (Ishizawa, 2011), being potentially harmful to the ozone layer, contributing to the greenhouse effect (Logan and Farmer, 1990), and are a safety concern to personnel if adequate waste gas management is not used.

Total IV anaesthesia (TIVA) aims to induce and maintain anaesthesia by administering IV drugs only, and is an alternative technique to inhalational anaesthetic maintenance (Morgan and

Legge, 1989). Propofol TIVA is widespread in human anaesthesiology due to its advantages, including better maintenance of arterial blood pressure (Qiu et al., 2016). In small animal practice, TIVA is increasingly used because of the availability of non-cumulative IV anaesthetic agents with rapid onset and short duration of action (Marik, 2004; Musk et al., 2005), but also because of better species-specific knowledge on the pharmacokinetics of drugs such as propofol and alfaxalone. Propofol (2,6-diisopropylphenol) is a potent hypnotic agent that positively modulates the inhibitory function of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) through GABA_A receptors (Trapani et al., 2000). Propofol has a rapid onset of action and rapid recovery, even after prolonged infusions, in both humans and dogs (Zoran et al., 1993; Marik, 2004). The major disadvantage is a dose-dependent cardiorespiratory depression (Smith et al., 1993; Mama et al., 2013).

Experimental and clinical studies have reported improved arterial blood pressure in dogs and cats anaesthetised with propofol TIVA in comparison to isoflurane (Keegan and Greene,

* Corresponding author.

E-mail address: scanfran@vet.ucm.es (S. Canfrán).

Table 1

Composite simple descriptive sedation score, adapted from Gurney et al. (2009).

Criteria	Score
Spontaneous posture	Standing 0
	Sternally recumbent 1
	Laterally recumbent 2
Palpebral reflex	Brisk 0
	Slow 1
	Absent 2
Eye position	Forward 0
	Rotated ventrally 2
Response to sound (handclap)	Body movement 0
	Head movement 1
	Ear twitch 2
	No reaction 3
Resistance to lateral recumbency	Full (stands) 0
	Moderate restraint required 1
	Mild restraint required 2
	No resistance 3
Overall appearance	No sedation apparent 0
	Mild sedation 1
	Moderate sedation 2
	Well sedated 3
Total possible sedation score	15

1993; Caines et al., 2014; Liehmann et al., 2006). A previous study compared propofol to isoflurane for anaesthetic maintenance in dogs undergoing hind limb orthopaedic surgery in association with intrathecal anaesthesia, reporting that propofol TIVA reduced the total number of anaesthetic interventions required to treat cardiovascular depression or arousal/movement episodes (Sarotti et al., 2016). Our hypothesis was that propofol TIVA in dogs receiving epidural anaesthesia would produce similar advantages in terms of improved mean arterial pressure (MAP).

The aim of the present study was to compare the effects of isoflurane and propofol TIVA for maintenance of anaesthesia on MAP and ventilation in premedicated healthy dogs undergoing hind limb orthopaedic surgery with epidural anaesthesia.

Materials and methods

Approval of the study was granted by the institutional ethics committee (Veterinary Teaching Hospital, Complutense University of Madrid; Reference number 11/2015), on 17th September 2015. Owners' informed consent was obtained prior to the enrolment of the dogs in the study.

Animals

Healthy dogs older than 12 weeks and referred to the Complutense Veterinary Teaching Hospital for orthopaedic intervention involving the pelvic limbs were included in a prospective, randomised, non-blinded clinical study. Dogs included had an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification of 1 or 2, as determined by physical examination, blood biochemistry and electrocardiogram. Dogs that had cardiac, renal or hepatic disease or abnormalities in the blood tests or electrocardiogram were excluded from the study. Dogs presented for hind limb amputation were also excluded due to expected higher analgesic requirements than in other, less invasive orthopaedic procedures.

Anaesthetic protocol

Dogs were premedicated IM with dexmedetomidine 4 µg/kg (Dexdomitor, Orion Pharma) and methadone 0.3 mg/kg (Metasedin, Esteve). Sedation was assessed prior to premedication and 15 min thereafter using a sedation scale (Table 1; Gurney et al.,

2009) to verify that the level of sedation in both groups was similar. The cephalic vein was catheterised. Before induction of general anaesthesia, dogs were preoxygenated with 100% oxygen administered via face mask for 5 min. General anaesthesia was then induced by administering propofol (Vetofol, Esteve) IV to effect, until achieving appropriate conditions for endotracheal intubation. Dogs were then intubated using an appropriately-sized endotracheal tube and connected to a rebreathing circle system.

The anaesthetic maintenance technique was randomly assigned¹ as follows: isoflurane (IsoVet, Braun Vetcare; group I) at an end-tidal concentration (EtISO) of 1.3% in 100% oxygen or propofol (group P) at 18 mg/kg/h (administered by an infusion pump; Infusomat fmS, Braun), as initial doses. During the surgical procedure, depth of anaesthetic plane was evaluated every 5 min using palpebral reflex, position of the eyeball and jaw tone. A suitable (light-medium) anaesthetic plane was maintained with a slight palpebral reflex, ventromedial rotation of the eyeball and absent or mild jaw tone (Haskins, 2015). As a secondary control of anaesthetic depth, the bispectral index (BIS), representing a measure of electroencephalogram waveforms, was monitored and maintained at between 60 and 80 (Bleijenberg et al., 2011). EtISO or propofol infusion rate were reduced by 20% if the anaesthetic plane was considered excessive based on minimum or absent palpebral reflex without jaw tone and increased by 20% if anaesthetic depth was judged to be insufficient.

All dogs received 1 mg/kg bupivacaine (Bupivacaína 0.5%, BBraun Medical) and 0.1 mg/kg morphine (Morfina 1%, BBraun Medical) via lumbosacral epidural administration. The total volume of bupivacaine was 0.2 mL/kg, up to a maximum of 6 mL. Dogs were placed in sternal recumbency with the hind limbs extended cranially. The position of the needle was confirmed by the hanging drop and the loss of resistance techniques (Torske and Dyson, 2000). In all cases, the absorption of the hanging drop and/or the loss of resistance to the injection was ensured. Additionally, no blood or cerebrospinal fluid was observed in the needle hub in any case. After epidural injection, dogs were maintained in lateral recumbency, lying on the limb to be operated on, for at least 15 min.

Prior to surgery, radiographs of the limbs were made when required for the planning of the surgical intervention. The surgical field was clipped and disinfected, and appropriate prophylactic antibiotics were administered to all dogs. Also before surgery, ranitidine (Zantac, Farmacia Orista) 1 mg/kg and carprofen (Rimadyl, Zoetis) 2 mg/kg were administered SC to all dogs.

Data collection

During anaesthesia, EtISO or propofol infusion rate were recorded every 5 min. In group I, EtISO (%) was measured with an infrared gas analyser (Julian, Dräger Medical) that was calibrated before the study according to the manufacturer's recommendations. In group P, the propofol infusion rate (mg/kg/h) was recorded.

The following physiologic parameters were also recorded every 5 min, using a multi-parametric monitor (PM 8060, Dräger): heart rate (HR) in beats per min (bpm) from electrocardiogram lead 2; respiratory rate (RR) in breaths per min (bpm); non-invasive systolic (SAP), mean (MAP) and diastolic (DAP) arterial blood pressures (mmHg) by means of an oscillometric device with an appropriate size cuff (approximately 40% of the circumference of the limb) placed over the metacarpal artery; haemoglobin oxygen saturation (SpO₂, %) by pulseoximetry placing the probe on the

¹ See: <http://www.randomization.com> (Accessed 9th January 2018).

tongue; end-tidal carbon dioxide (EtCO₂, mmHg, kPa) using a sidestream capnograph; body temperature (°C) with an oesophageal temperature probe. The BIS values were also monitored and recorded (Aspect XP A-2000, Aspect Medical, adimensional number) using four 29 G platinum subdermal needle electrodes applied in a frontal-temporal position: electrode 1 was placed midline on the rostral third portion of an imaginary line connecting the zygomatic process of the frontal bone and the caudal portion of the frontal crest. Electrodes 2 and 4 were each placed at an angle of 15°–30° to the transverse plane. Electrode 3 was placed on the zygomatic process, cranial to the base of the left ear (Campagnol et al., 2007).

Intervention points

If EtCO₂ increased to >7.3 kPa (55 mmHg), volume-controlled mechanical ventilation (Julian, Dräger Medical) was commenced with a tidal volume of 10 mL/kg, positive end expiratory pressure of 4 cm H₂O and RR adjusted to normalise EtCO₂ (4.6–5.9 kPa, 35–45 mmHg).

If body temperature dropped to <37 °C, active heating (Bair Hugger 505) was commenced; in all cases, animals received active heating by means of a circulating water blanket (Gaymar T-pump, INVATECH).

If MAP or HR increased by >20% from its previous value within 1 min, fentanyl 2 µg/kg IV (Fentanest, Kern Pharma) was administered and the EtISO or propofol infusion dose increased by 20%.

If MAP decreased below 60 mmHg, the following treatments were performed as required: first, reduction of anaesthetic depth if deemed necessary by decreasing EtISO or propofol infusion rate, administration of 0.02 mg/kg atropine IV (Atropina, Braun VetCare) if there was concurrent bradycardia (<60 bpm), or administration of a dopamine infusion (Dopamina, Grifols; 5 µg/kg/min, increasing to effect) to maintain MAP >60 mmHg.

The total amount of fentanyl administered was recorded, as well as the number of dogs that received dopamine or atropine.

Recovery

Once the surgical procedure had finished, dogs were recovered from anaesthesia. Administration of the anaesthetic agent and mechanical ventilation were discontinued; at least 2 breaths per min were provided manually until the animal regained spontaneous ventilation. Oxygen supplementation was continued at 100% until the endotracheal tube was removed. Extubation was performed once the dog regained the swallowing reflex. Time to extubation and time to sternal recumbency were both recorded. Dogs were left undisturbed and not encouraged to stand. Quality of anaesthetic recovery was scored by the same anaesthetist (who was not masked to treatment group) using an adaptation of a standardised scale (Sams et al., 2008), and classified as acceptable or unacceptable (Table 2). If a disturbed recovery occurred with vocalisation and agitation, an IV dose of dexmedetomidine (1 µg/kg) was administered.

Table 2
Quality of anaesthetic recovery scale, adapted from Sams et al. (2008).

Criteria	Score
Perfect, without vocalisation, smooth uncomplicated recovery	Acceptable
Good, uncomplicated recovery	Acceptable
Adequate, vocalisation, difficult recovery	Unacceptable
Rough, severe dysphoria	Unacceptable

Statistical analysis

Data were expressed as mean ± standard deviation or median (range), as appropriate. Sample size was calculated based on the main outcome (MAP) at an alpha error of 0.05, a beta error of 0.20 (power = 80%), two-tailed, to detect a difference of 15 mmHg; a total of 16 dogs was required per group. Since the number of dogs requiring dopamine or atropine was not known, although assumed to be low, further dogs would be required in another study using a sample size calculated from the already-obtained results.

Normality of the data was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Parametric variables were compared using the Student's *t* test. For data collected every 5 min, the mean of all data from the start to the end of the surgery was calculated and compared between both groups. Non-parametric data were analysed with the Mann–Whitney *U* test (sedation score) or chi-square test (mechanical ventilation use, recovery quality, atropine, fentanyl and dexmedetomidine administration). A value of *P* < 0.05 was considered statistically significant. The SPSS program (for Windows, IBM SPSS Statistics vs. 22) was used for all analyses.

Results

Animals

Thirty-two dogs were initially recruited and underwent orthopaedic surgery, but a total of 28 dogs (14/treatment group; 13 female and 15 male), were included in the study. Four dogs were excluded due to the inability to measure MAP with the oscillometric device.

No statistical differences between groups I and P in terms of age (60 ± 36 months and 42 ± 29 months, respectively), weight (29.2 ± 13.4 kg and 23.6 ± 11.6 kg, respectively), sex (six females and eight males, and seven females and seven males, respectively), total dose of propofol at induction (1.9 ± 1.17 mg/kg and 1.6 ± 0.74 mg/kg, respectively), surgery time (118 ± 50 min and 97 ± 19 min, respectively) or anaesthesia time (194 ± 55 min and 181 ± 30 min, respectively) were identified. Surgery types are shown in Table 3. Sedation scores were 7 (1–14) for group I, and 10 (5–13) for group P, and there were no statistical differences in the sedation scores between groups.

Anaesthetic maintenance in groups I and P was accomplished using a mean EtISO of 1.12 ± 0.15% and a propofol infusion rate of 15.0 ± 4.7 mg/kg/h, respectively.

Physiological variables

There were no significant differences between groups for HR, RR, SAP, SpO₂, EtCO₂, body temperature and BIS; however MAP (*P* = 0.021) and DAP (*P* = 0.017) were significantly higher in group P than group I (Table 4). Eleven dogs whose anaesthesia was maintained with propofol and two dogs receiving isoflurane required mechanical ventilation (*P* = 0.001).

Intervention points

Atropine was administered to two and three dogs in groups I and P, respectively. Fentanyl was administered to four dogs in group I and two dogs in group P (*P* > 0.05). None of the dogs required dopamine administration.

Recovery

There was no difference in the time to extubation between the two treatment groups (4 ± 3 min, group I; 4 ± 3 min, group P). Time

Table 3

Type of surgery distribution for 28 dogs undergoing hindlimb procedures and anaesthetised with isoflurane or propofol.

Type of surgery	Isoflurane	Propofol
Tibial tuberosity advancement (TTA)	6	7
Osteosarcoma biopsy	2	0
Extracapsular stabilisation for cranial cruciate ligament failure	1	1
TTA + trochleoplasty	1	2
Hip arthroplasty	2	3
Trochleoplasty	0	1
Removal of osteosynthesis material	2	0

Table 4Mean $\pm$ standard deviation physiological results from 28 dogs undergoing hindlimb orthopaedic surgery and maintained during anaesthesia with either isoflurane or propofol.

Variable	Isoflurane	Propofol
HR (bpm)	72 $\pm$ 13	60 $\pm$ 19
RR (bpm)	14 $\pm$ 4	12 $\pm$ 4
SpO ₂ (%)	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1
EtCO ₂ (kPa)	5.8 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 0.5
Body temperature (°C)	37.0 $\pm$ 0.7	37.2 $\pm$ 0.45
BIS	67 $\pm$ 5	67 $\pm$ 6
MAP (mmHg)	78 $\pm$ 10	92 $\pm$ 17*
DAP (mmHg)	61 $\pm$ 15	75 $\pm$ 19*
SAP (mmHg)	116 $\pm$ 16	126 $\pm$ 15

HR, heart rate; RR, respiratory rate; SpO₂, haemoglobin oxygen saturation; EtCO₂, end-tidal carbon dioxide concentration; °C, body temperature; BIS, bispectral index; MAP, non-invasive mean blood pressure; DAP, non-invasive diastolic blood pressure; SAP, non-invasive systolic blood pressures.

* $P < 0.05$.

to sternal recumbency was longer in group P (18 ± 8 min, $P = 0.00008$) than in group I (6 ± 3 min).

Recovery quality was not different between groups, being acceptable in ten dogs in group I and eight dogs in group P. Dexmedetomidine was administered to four dogs in group I and five dogs in group P ($P > 0.05$) during recovery.

Discussion

Anaesthetic maintenance with a constant rate infusion of propofol to canine dogs undergoing orthopaedic surgery promoted better MAP compared with isoflurane anaesthesia but greater respiratory depression. Although recovery was longer with propofol TIVA, its quality was similar with both anaesthetic techniques.

Dogs were maintained in a light-medium plane of anaesthesia with both anaesthetic regimens where similar BIS values were recorded for anaesthetic depth. The BIS algorithm is a measure of consciousness derived from analysis of the electroencephalogram waveforms in anaesthetised humans. The adimensional values of BIS range from 0 to 100, with 0 indicating isoelectric activity and 100 representing normal activity or consciousness. The BIS values of 60–70 were correlated with an adequate surgical plane of anaesthesia in dogs anaesthetised with inhalational anaesthetic agents (de Mattos-Junior et al., 2011). Similar BIS values recorded in the current study suggest that clinically equipotent doses of propofol and isoflurane were used (Bleijenberg et al., 2011). A previous and similar study did not employ any means to determine such equipotency between isoflurane and propofol maintenance in dogs receiving spinal anaesthesia (Sarotti et al., 2016). In this previous study, the reported mean dose of propofol was 24.6 mg/kg/h, thus potentially producing a deeper plane of anaesthesia than in the current study (15.0 ± 4.7 mg/kg/h). However, the administration of sedatives (dexmedetomidine) and longer acting opioids (methadone) in the current study, compared with fentanyl (Sarotti et al., 2016) might explain the lower mean propofol dose employed

in the current study. Previous studies in unpremedicated dogs have reported higher propofol doses of 36 ± 6 mg/kg/h (Kennedy and Smith, 2015), whereas reduced propofol requirements of up to 9–18 mg/kg/h were obtained by the concurrent administration of sedatives and opioids (Vainio, 1991; Hughes and Nolan, 1999). Also it is likely that the use of epidural anaesthesia in the current study lowered anaesthetic requirements in comparison to the absence of locoregional techniques (Tsai et al., 2007).

Propofol decreases arterial blood pressure by decreasing systemic vascular resistance (Smith et al., 1993), due to central depression of sympathetic neural output (Claeys et al., 1988), as well as by decreasing preload, due to venous vasodilation (Goodchild and Serrao, 1989). Propofol also causes a negative inotropic effect (Brussel et al., 1989; Suarez et al., 2012), which reduces cardiac output (Beier et al., 2015). These effects are dose- and plasma-dependent (Goodchild and Serrao, 1989). However, the reported incidence of hypotension is low (Keegan and Greene, 1993), and, in humans, a continuous infusion of propofol is associated with reduced hypotension compared with bolus administration (Kneeshaw and Mills, 2000). Volatile anaesthetics also cause a dose dependent decrease in arterial blood pressure (Merin et al., 1991) due to decreases in stroke volume (Steffey et al., 2015) and peripheral vascular resistance, particularly with isoflurane in dogs (Mutoh et al., 1997). In the current study, dogs anaesthetised with propofol maintained higher blood pressures (14 mmHg mean increase in MAP and DAP) than dogs anaesthetised with isoflurane. Unpremedicated dogs undergoing magnetic resonance imaging maintained with propofol (17.4 ± 7.2 mg/kg/h) also showed higher MAP mean values (101 ± 3 mmHg) compared to values under relatively low isoflurane doses (90 ± 5 mmHg; EtISO $0.73 \pm 0.35\%$; Caines et al., 2014). These findings are consistent with previous studies in which propofol has been reported to maintain arterial blood pressure better than isoflurane (Keegan and Greene, 1993). Total IV anaesthesia with propofol may decrease the risk of hypotension in dogs (Sarotti et al., 2016) by producing lower peripheral vasodilation compared to inhalational anaesthetic agents (Keegan and Greene, 1993). Similar results have been reported in cats (Liemann et al., 2006) when cats maintained with propofol-fentanyl anaesthesia kept higher blood pressures compared to isoflurane-fentanyl anaesthesia. Sarotti et al. (2016) reported a lower requirement for ephedrine in dogs receiving spinal anaesthesia while being maintained with propofol in comparison to isoflurane. Neuraxial anaesthesia, by means of either spinal or epidural administration of local anaesthetics, produces sympathetic blockade, thus increasing the risk of hypotension and bradycardia. Therefore, improved MAP with propofol maintenance may be obtained combined with either spinal (Sarotti et al. 2016) or epidural anaesthesia.

Propofol impairs the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia (Muir and Gadawski, 1998) by acting on central chemoreceptors in a dose-dependent manner (Blouin et al., 1993) whereas inhalation anaesthetics depress the ventilatory response to CO₂ by inhibiting respiratory center and peripheral chemoreceptors (Steffey et al., 2015). Respiratory depression was greater

when propofol was administered since 11 of 14 dogs required mechanical ventilation due to high EtCO₂ values whereas only two required ventilation when isoflurane was used. This is likely to result from a reduction in tidal volume, since respiratory rates were not different between either anaesthetic regimen. Respiratory depression is considered a major potential adverse effect of propofol TIVA (Ambros et al., 2008), and ventilatory support was often required to prevent hypercapnia during ovariohysterectomy in bitches (Suarez et al., 2012). Although mechanical ventilation was used more often in propofol-anaesthetised dogs, MAP was still higher compared to those administered isoflurane. Mechanical ventilation may cause impaired venous return, and therefore may reduce cardiac output and MAP. Although cardiac output was not measured in this study, MAP was higher in our healthy normovolaemic dogs under propofol maintenance.

Recovery time was longer with propofol in our study while time to extubation was similar compared to isoflurane anaesthesia (Kuusela et al., 2003; Tsai et al., 2007). Nevertheless, recovery quality was similar with both anaesthetic regimens. Anaesthetic recovery quality has been reported to be better with propofol than with inhalant anaesthetic agents (Tsai et al., 2007; Caines et al., 2014). The reason for not finding a difference in recovery score between the two anaesthetic agents in our study might be due to the fact that different sedatives were used (Hunt et al., 2013; Cardoso et al., 2014), and that the duration of the surgical procedures was longer (Tsai et al., 2007).

There are several limitations to the study. The anaesthesiologist was not blinded to the treatment, which may have biased the mean EtISO or propofol infusion rate as well as recovery quality assessment. However, efforts were made to maintain a similar anaesthetic plane in all dogs using BIS monitoring and clinical judgement. Also, epidural failure, estimated to range from 7 to 12% (Troncy, 2002), may have occurred in some of the animals and postoperative assessments of technique success were not performed. Nevertheless, intraoperative rescue analgesia with fentanyl was required in few cases, which were equally distributed between anaesthetic regimens.

Conclusions

Anaesthetic maintenance with propofol TIVA is a suitable alternative to isoflurane in healthy dogs subjected to hindlimb orthopaedic surgery under epidural anaesthesia. Propofol anaesthesia provided higher MAP, although it was associated with a higher incidence of respiratory depression compared to isoflurane. Therefore, mechanical ventilation should be available when propofol TIVA is to be used.

Conflict of interest statement

None of the authors of this paper has a financial or personal relationship with other people or organisations that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

Acknowledgements

Preliminary results were presented as an oral communication at the 12th National Spanish Congress of Veterinary Anaesthesia, Seville, 2–4 June 2016. One of the authors (RB) was the recipient of a scholarship from the Complutense University of Madrid (PhD program UCM CT45/15 – CT46/15). The authors acknowledge technical support provided by Paula González-Blanco and Victor Peralta.

References

- Ambros, B., Duke-Novakowski, T., Pasloske, K.S., 2008. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *American Journal Veterinary Research* 69, 1391–1398.
- Beier, S.L., Mattoso, C.R.S., Aguiar, A.J.A., Vianna, P.T.G., Massone, F., 2015. Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanyl in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 79, 309–315.
- Bleijenberg, E.H., van Oostrom, H., Akkerdaas, L.C., Doornenbal, A., Hellebrekers, L.J., 2011. Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 536–543.
- Blouin, R.T., Seifert, H.A., Babenco, H.D., Conard, P.F., Gross, J.B., 1993. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* 79, 1177–1182.
- Brussel, T., Theissen, J.L., Vigfusson, G., Lunkenheimer, P.P., Vanaken, H., Lawin, P., 1989. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate – negative inotropic properties of propofol. *Anesthesia and Analgesia* 69, 35–40.
- Caines, D., Sinclair, M., Valverde, A., Dyson, D., Gaitero, L., Wood, D., 2014. Comparison of isoflurane and propofol for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing magnetic resonance imaging. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 468–479.
- Campagnol, D., Teixeira Neto, F.J., Monteiro, E.R., Beier, S.L., Aguiar, A.J.A., 2007. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 68, 1300–1307.
- Cardoso, C.G., Marques, D.R.C., da Silva, T.H.M., de Mattos, E., 2014. Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 636–643.
- Claeys, M.A., Gepts, E., Camu, F., 1988. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *British Journal of Anaesthesia* 60, 3–9.
- de Mattos-Junior, E., Ito, K.C., Conti-Patara, A., de Carvalho, H.d.S., Reinoldes, A., Caldeira, J.d.A., Cortopassi, S.R.G., 2011. Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 475–483.
- Goodchild, C.S., Serrao, J.M., 1989. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *British Journal of Anaesthesia* 63, 87–92.
- Gurney, M., Cripps, P., Mosing, M., 2009. Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *Journal of Small Animal Practice* 50, 474–477.
- Haskins, S., 2015. Monitoring Anesthetized Patients, Lumb and Jones. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Fifth Ed. Wiley Blackwell, Iowa, USA, pp. 297–323.
- Hunt, J.R., Grint, N.J., Taylor, P.M., Murrell, J.C., 2013. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 297–307.
- Ishizawa, Y., 2011. General anesthetic gases and the global environment. *Anesthesia and Analgesia* 112, 213–217.
- Keegan, R.D., Greene, S.A., 1993. Cardiovascular effects of a continuous 2-hour propofol infusion in dogs – comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary Surgery* 22, 537–543.
- Kennedy, M.J., Smith, L.J., 2015. A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42, 350–359.
- Klide, A.M., 1976. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 37, 127–131.
- Kneeshaw, J.D., Mills, R., 2000. Cardiac surgery, Total Intravenous Anaesthesia. First Ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, pp. 158–175.
- Kuusela, E., Vainio, O., Short, C.E., Leppaluoto, J., Huttunen, P., Strom, S., Huju, V., Valtonen, A., Raekallio, M., 2003. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, 199–204.
- Liehmann, L., Mosing, M., Auer, U., 2006. A comparison of cardiorespiratory variables during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia for surgery in injured cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 158–168.
- Logan, M., Farmer, J.G., 1990. Anaesthesia and the ozone layer. *British Journal of Anaesthesia* 63, 645–647.
- Mama, K.R., Gaynor, J.S., Harvey, R.C., Robertson, S.A., Koenig, R.L., Cozzi, E.M., 2013. Multicenter clinical evaluation of a multi-dose formulation of propofol in the dog. *BMC Veterinary Research* 9, 12.
- Marik, P.E., 2004. Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design* 10, 3639–3649.
- Merin, R.G., Bernard, J.M., Doursout, M.F., Cohen, M., Chelly, J.E., 1991. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood-flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74, 568–574.
- Morgan, D.W.T., Legge, K., 1989. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anesthetic agent in cats and dogs. *Veterinary Record* 124, 31–33.
- Muir, W.W., Gadawski, J.E., 1998. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 59, 157–161.
- Musk, G.C., Pang, D.S.J., Beths, T., Flaherty, D.A., 2005. Target-controlled infusion of propofol in dogs – evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Veterinary Record* 157, 766–770.

- Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H.Y., Matsunaga, S., Sasaki, N., 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 58, 885–890.
- Qiu, Q., Choi, S.W., Wong, S.S.C., Irwin, M.G., Cheung, C.W., 2016. Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes – a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 71, 1222–1233.
- Sams, L., Braun, C., Allman, D., Hofmeister, E., 2008. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anaesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 488–494.
- Sarotti, D., Rabozzi, R., Franci, P., 2016. Impact evaluation of two different general anaesthesia protocols (TIVA with propofol vs isoflurane) on the total number of interventions to treat cardiovascular depression or arousal/movement episodes in dogs undergoing orthopedic surgery receiving an intrathecal anaesthesia. *Journal of Veterinary Medical Science* 78, 1549–1555.
- Smith, J.A., Gaynor, J.S., Bednarski, R.M., Muir, W.W., 1993. Adverse-effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202, 1111–1115.
- Steffey, E., Mama, K., Brosnan, R., 2015. *Inhalation anesthetics*, Lumb and Jones. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Fifth Ed. Wiley Blackwell, Iowa, USA, pp. 297–323.
- Suarez, M.A., Dziki, B.T., Stegmann, F.G., Hartman, M., 2012. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 236–244.
- Torske, K.E., Dyson, D.H., 2000. Epidural analgesia and anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30, 859.
- Trapani, G., Altomare, C., Sanna, E., Biggio, G., Liso, G., 2000. Propofol in anesthesia. mechanism of action structure-activity relationships, and drug delivery. *Current Medicinal Chemistry* 7, 249–271.
- Troncy, E., 2002. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 666–672.
- Tsai, Y.C., Wang, L.Y., Yeh, L.S., 2007. Clinical comparison of recovery from total intravenous anesthesia with propofol and inhalation anesthesia with isoflurane in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 69, 1179–1182.
- Vainio, O., 1991. Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 18, 35–37.
- Zoran, D.L., Riedesel, D.H., Dyer, D.C., 1993. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *American Journal of Veterinary Research* 54, 755–760.



Effects of ketamine or dexmedetomidine continuous rate infusions on propofol total intravenous anaesthesia requirements in dogs receiving epidural anaesthesia: a randomized clinical trial.

Journal:	<i>Veterinary Anaesthesia and Analgesia</i>
Manuscript ID	VAA-19-0237.R1
Article Type:	Research Study
Keywords:	Constant Rate Infusion, Dexmedetomidine, Dog, Propofol, TIVA

SCHOLARONE™
Manuscripts

Effects of ketamine or dexmedetomidine continuous rate infusions on propofol total intravenous anaesthesia requirements in healthy dogs receiving epidural anaesthesia: a randomized clinical trial.

Word Count (introduction through discussion): 3737 words.

ABSTRACT: (295 words)

Objectives To evaluate the effects of ketamine or dexmedetomidine constant rate infusions (CRIs) on propofol clinical requirements during total intravenous anaesthesia (TIVA) in healthy dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia.

Study design Randomized blinded clinical study.

Animals A total of 39 healthy client-owned dogs undergoing hind limb orthopaedic surgery.

Methods Dogs were premedicated with intramuscular dexmedetomidine 0.004 mg kg⁻¹ and methadone 0.3 mg kg⁻¹. Anaesthetic induction was performed with intravenous propofol until endotracheal intubation was achieved. Anaesthesia was maintained with propofol (18 mg kg⁻¹ hour⁻¹), adjusted ($\pm$ 20 %) every 5 minutes to maintain a suitable depth of anaesthesia based on a predetermined algorithm. Dogs also received either saline (P; loading dose 1 mL kg⁻¹, CRI 1 mL kg⁻¹ hour⁻¹), ketamine (PK; loading dose 1.5 mg kg⁻¹, CRI 1.5 mg kg⁻¹ hour⁻¹), or dexmedetomidine (PD; loading dose 1 μ g kg⁻¹, CRI 1 μ g kg⁻¹ hour⁻¹). Lumbosacral epidural anaesthesia was performed using bupivacaine (1 mg kg⁻¹) and morphine (0.1 mg kg⁻¹). Physiological variables were monitored during anaesthesia. Recovery quality and duration were recorded. Treatment groups were compared with parametric (analysis of variance) and non-parametric (Kruskal-Wallis, Chi squared, Fisher's exact) tests as appropriate.

Results No differences were observed in the propofol doses required during anaesthesia or in recovery scores between groups. Overall mean and diastolic blood pressures were higher in group PD compared to group PK ($p = 0.016$ and $p = 0.015$, respectively). More dogs required mechanical ventilation in group PK (12 dogs) than in either group P or PD (7 dogs group⁻¹; $p = 0.037$).

Conclusions and clinical relevance Ketamine or dexmedetomidine CRIs, at the studied doses, did not reduce propofol TIVA requirements or provide additional clinical advantages in premedicated dogs undergoing orthopaedic surgery with epidural anaesthesia. Mechanical ventilation during propofol TIVA is advisable.

Keywords constant rate infusion, dexmedetomidine, dog, propofol, TIVA.

35 **Introduction:**

36 Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) is an anaesthetic maintenance technique
37 consisting of induction and maintenance of anaesthesia achieved solely by intravenous
38 (IV) drugs. This technique offers good haemodynamic stability, smooth recovery and
39 avoids exposure to inhalant anaesthetics (Andreoni & Lynne Hughes 2009). Propofol has
40 favourable pharmacokinetic characteristics for use in TIVA, such as rapid onset, short
41 duration of action, and non-cumulative effects (Nolan & Reid 1993). However, relatively
42 high doses are required to maintain anaesthesia and prevent haemodynamic responses to
43 noxious stimulation when propofol is used alone and it is associated with profound
44 respiratory depression (Aguiar et al. 2001). Balanced anaesthesia relies on the combined
45 use of anaesthetic, analgesic and/or sedative agents at reduced doses of each drug as well
46 as their dose-dependent adverse effects (Ilkiw 1999). Therefore, a balanced anaesthesia
47 technique during propofol TIVA is advisable in order to limit or avoid its dose-dependent
48 respiratory depressant effects.

49 The effects of a ketamine constant rate infusion (CRI) during isoflurane
50 anaesthesia (Muir et al. 2003; Boscan et al. 2005) and propofol TIVA (Seliskar et al.
51 2007; Kennedy & Smith 2015; Reed et al. 2015) have been studied in dogs and found to
52 reduce anaesthetic requirements and improve haemodynamic stability and ventilation
53 (Boscan et al. 2005; Seliskar et al. 2007). Low CRI doses of dexmedetomidine in the
54 range of 0.5-3 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ also reduced isoflurane (Pascoe et al. 2006; Uilenreef et al.
55 2008) or propofol requirements (experimental) (Smith et al. 2017) in dogs, and it has been
56 suggested as a reliable and effective adjunct to anaesthesia in healthy dogs (Uilenreef et
57 al. 2008).

58 Another strategy for balanced anaesthesia involves the use of locoregional
59 analgesic techniques. Lumbosacral epidural anaesthesia blocks nerve impulses coming

from the caudal portion of the body producing analgesia of the pelvic limbs during orthopaedic surgery (Jones 2001). Additionally, this analgesic technique not only provides perioperative analgesia but also reduces anaesthetic requirements and improves muscle relaxation in dogs (Kona-Boun et al. 2006). Any propofol dose reduction afforded by the administration of co-adjuvant drugs and the provision of locoregional techniques may also have the potential to reduce the dose-dependent cardiorespiratory depression produced by propofol when used as the sole anaesthetic in dogs (Boscan et al. 2005; Tusell et al. 2005) as well as to contribute to a multimodal analgesic approach.

To the best of the authors' knowledge, no published studies have evaluated the clinical effects of ketamine or dexmedetomidine CRIs during TIVA in healthy dogs combined with epidural anaesthesia. The purpose of this study was to determine the clinical effects of ketamine and dexmedetomidine CRIs on intraoperative propofol requirements in healthy dogs receiving epidural anaesthesia and undergoing orthopaedic procedures. Our hypothesis was that dexmedetomidine or ketamine CRIs, in combination with epidural anaesthesia, would reduce intraoperative propofol requirements compared to propofol and epidural anaesthesia.

Material and Methods:

Approval of the study was obtained by the Institutional Ethics Committee (****, reference number 16/2017) and all owners gave their consent prior to the enrolment of their dogs in the study. The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) guidelines have been followed.

82 *Animals*

83 Healthy dogs older than 4 months scheduled for orthopaedic surgery involving the pelvic
84 limbs, excluding amputation, were included in a clinical, prospective, randomized,
85 blinded study. Dogs included had an American Society of Anesthesiologists (ASA)
86 classification as I-II based on pre-surgical physical examination, haematology, serum
87 biochemistry analysis and electrocardiogram. Dogs with a body condition score higher
88 than 7/9 were excluded due to the potentially increased difficulty of the epidural
89 administration technique. Dogs required treatment for bradycardia and / or hypotension
90 after anaesthetic induction before starting the co-adjuvant treatment administration
91 (CRIs) were also excluded (see below Intraoperative interventions).

92 Dogs were randomly allocated to receive one of three treatments (propofol, P;
93 propofol and ketamine, PK; or propofol and dexmedetomidine, PD, groups) using a
94 computer-generated randomization table (RAND function, Microsoft Excel 16.0).
95 Treatments were assigned and prepared by Anaesthesia Service personnel. The
96 investigator who performed all the anaesthetic procedures (***) was blinded to the
97 treatment.

98 *Anaesthetic protocol*

99 All dogs were sedated with dexmedetomidine 0.004 mg kg⁻¹ (Dexdomitor; Ecuphar, ***)
100 and methadone 0.3 mg kg⁻¹ (Semfortán; Ecuphar, ***) mixed in the same syringe and
101 injected intramuscularly into the cervical epaxial muscles. Sedation was scored 15
102 minutes after premedication using a sedation scale (Gurney et al. 2009) (Appendix A).
103 Subsequently, both cephalic veins were catheterized, to administer propofol and co-
104 adjuvant infusion drug separately. Venous catheterization was performed using
105 appropriately sized over-the-needle catheters (Surflo IV Catheter; Terumo, ***). Before
106 anaesthetic induction, dogs were preoxygenated via facemask with pure oxygen for 5

minutes. Then, general anaesthesia was induced by administering propofol (Propofol Lipuro; BBraun, ***) IV to effect, until achieving appropriate conditions for endotracheal intubation (ventral positioning of the eyeball, absence of palpebral reflex, relaxed jaw tone and absent swallowing reflex). Dogs were then endotracheally intubated using an appropriately sized cuffed endotracheal tube that was connected to a rebreathing circle system with 50% oxygen gas flow at 1 L minute⁻¹. The total dose of propofol required for induction was recorded. After induction, propofol infusion was started with an initial dose of 18 mg kg⁻¹ hour⁻¹ administered through the left IV catheter using a syringe pump (Perfusor fm; BBraun, ***). The syringe and infusions pumps accuracy had been checked prior to the study. Prior to surgery, radiographs of the limbs were made when required to plan the surgical intervention. Lumbosacral epidural technique (Bustamante et al. 2018) was performed in anaesthetized dogs. Placement of the spinal needle was confirmed by hanging drop technique, lack of resistance to injection and lack of aspirate from the needle hub (Jones 2001). All dogs received 1 mg kg⁻¹ bupivacaine (Bupivacaina 0.5%; BBraun, ***), and 0.1 mg kg⁻¹ morphine (Morfina 1%; BBraun, ***) via lumbosacral epidural administration. Total bupivacaine volume was 0.2 mL kg⁻¹, up to a maximum of 6 mL.

Once patients were moved to theatre, co-adjuvant drug administration was performed according to group allocation: propofol and saline (NaCl 0.9%; BBraun, ***) (group P), propofol and ketamine (Anesketin; Dechra, ***) (group PK) or propofol and dexmedetomidine (Dexdomitor; Orion Pharma, ***) (group PD). Loading doses were administered at 1 mL kg⁻¹ over a 5 minute period: saline (P), ketamine (PK, 1.5 mg kg⁻¹) or dexmedetomidine (PD, 1 µg kg⁻¹). Afterwards, CRIs were administered at 1 mL kg⁻¹ hour⁻¹ as follows: saline (P), ketamine at 1.5 mg kg⁻¹ hour⁻¹ (PK) and dexmedetomidine at 1 µg kg⁻¹ hour⁻¹ (PD) using an infusion pump (Infusomat fmS; BBraun, ***) through an IV catheter placed in the right forelimb. Co-adjuvant treatments were added to the

saline solution, with the equivalent volume of the solution previously removed, and administered at the indicated rate. Anaesthetic plane was evaluated every 5 minutes and adjusted to maintain an adequate anaesthetic plane, based on five clinical signs (Table 1). After any dose change, the propofol infusion was kept at the same rate for 5 minutes before further adjustment. All patients received Lactated Ringer's solution (Lactated Ringer's solution; BBraun, ***) at 4 mL kg⁻¹ hour⁻¹ throughout surgery. Active heating systems were employed when required (oesophageal temperature <37°C) including a circulating warming water blanket (Gaymar T-pump; Invatech, ***) and a warm air blanket (Bair Hugger Model 505; 3M Health Care, ***).

Before administering the co-adjuvant loading dose (T0), 5 minutes afterwards (T1) and every 5 minutes later during the anaesthetic procedure, the following physiologic parameters were recorded using a multi-parametric monitor (B40 Patient Monitor; GE Healthcare, ***): heart rate (HR) in beats minute⁻¹ from electrocardiogram lead II; respiratory rate (f_R , in breaths minute⁻¹) and end-tidal carbon dioxide (PE'CO₂, mmHg, kPa) using a sidestream capnograph; oscillometric non-invasive systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial blood pressures (mmHg) with a cuff width of approximately 40% of limb circumference, placed over the dorsal pedal artery; haemoglobin oxygen saturation (SpO₂, %), by pulse oximetry placing the probe on the tongue, and oesophageal temperature (T, °C). The propofol infusion rate was also verified and recorded every 5 minutes. The number of dogs that required additional boluses of propofol or presented myoclonus during surgery were recorded.

Intraoperative interventions

Mechanical ventilation was initiated if dogs presented hypoventilation [PE'CO₂ exceeding 55 mm Hg (7.3 kPa)] or apnoea (defined as a lack of respiratory movement for at least 30 seconds), with a tidal volume 10-15 mL kg⁻¹ adjusting f_R to normalize PE'CO₂

(35-45 mmHg or 4.6-5.9 kPa)(Anaesthesia Workstation; Datex-Ohmeda 9100c; GE Healthcare, ***). Hypotension was defined as a MAP below 60 mmHg for more than 5 minutes, and treated as required in the following order: decreasing the propofol infusion rate by 20%, administering atropine 0.02 mg kg⁻¹ IV (Atropina; Braun VetCare, ***), if there was concurrent bradycardia (<60 beats minute⁻¹), or administering a dopamine CRI to effect (5-10 µg kg⁻¹ minute⁻¹ IV; Dopamina; Grifols, ***), otherwise. Bradycardia ranging 40-59 beats minute⁻¹ because of co-adjuvant bolus administration was not treated. The number of dogs that required any intervention due to hypoventilation, apnoea, hypotension or bradycardia, as previously indicated, was recorded. Surgery duration (from the first skin incision to the end of the surgical wound closure), anaesthesia duration (from start to discontinuation of propofol infusion), duration of co-adjuvant drug administration (T_C), and time from premedication to loading bolus administration of the co-adjuvant drug (T_P) were calculated.

Recovery

Once the surgical procedure had finished, all infusions were discontinued (end of anaesthesia) and dogs were allowed to recover undisturbed. Mechanical ventilation, if employed, was discontinued providing manually at least two breaths minute⁻¹ until spontaneous ventilation was regained. Supplementation of 100% Oxygen was provided until the endotracheal tube was removed. Dogs were extubated when they regained the swallowing reflex. Time from end of anaesthesia to extubation (T_{EX}) and time from end of anaesthesia to sternal recumbency (considered when dogs were able to support themselves on their flexed elbows; T_{ST}) were both recorded. Quality of anaesthetic recovery was determined by the same anaesthetist unaware of the treatment group, following extubation using a modified standardized scale (Sams et al. 2008), and classified as acceptable or unacceptable (Appendix B). When recovery occurred with

vocalization and agitation, an IV dose of dexmedetomidine ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) was administered. When dexmedetomidine was administered, the T_{ST} value from that particular dog was excluded from the statistical analysis.

Statistical analysis

A prospective sample size calculation indicated that 13 dogs per group would be required to confirm a reduction in the propofol infusion rate (alpha error of 0.05; beta error of 0.20) of $5.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ (effect size = 30%) with a standard deviation (SD) of $4.8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ (pilot experiences). A randomized block design was used to reassess sample size during the study, considering three randomization blocks (15, 12 and 12 dogs group⁻¹ in each block; Fig.1).

Normality of data was assessed using the Shapiro-Wilk test. For physiological variables, overall mean values were calculated as the mean of all data from T1 to the end of the surgery and compared between groups. Parametric variables were compared with the analysis of variance (ANOVA) test and the Bonferroni *post hoc* test, while non-parametric data were analysed with the Kruskal-Wallis test. When this test revealed statistical differences, the Mann-Whitney test was used for group comparisons. Categorical data were analysed with the Chi-squared or Fisher's exact tests. For paired measurements, the paired *t*-test was employed to compare physiological variables from T0 to T1 within each group. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The SPSS program was used (IBM SPSS Statistics vs.25). Data are expressed as mean $\pm$ SD or median (minimum-maximum) as appropriate.

Results

Fifty-two dogs were included in the study and finally 39 (13 dogs in each group) completed the study between February 2018 and June 2019. Thirteen dogs were excluded

due to inability to perform the epidural drug administration, IV catheter dislodgement, presence of bradycardia and concurrent hypotension before co-adjuvant drug administration, or cardiopulmonary arrest due to thromboembolism (confirmed at necropsy) (Fig. 1). There were no statistical differences in age, weight, sex, sedation level 15 minutes after premedication, propofol induction dose, T_C , T_P , and anaesthesia or surgery durations between treatment groups (Table 2). The surgical procedures performed are listed in Table 3.

Overall, T0 and T1 propofol infusion rates were similar between groups and there were no statistical differences from T1 to T0 within groups (Table 4). Results obtained for physiological variables are presented in table 4. Physiological variables at T0 were similar between groups. At T1, the MAP and DAP were significantly higher in group PD when compared to groups P ($p=0.009$ and $p=0.015$, respectively) and PK ($p = 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). In group PD heart rate decreased (24%; $p = 0.0003$) and blood pressures increased [SAP (17%; $p = 0.030$), MAP (14%; $p = 0.001$), DAP (17%; $p = 0.004$)] from T0 to T1, while only SAP increased (3%; $p = 0.037$) in group PK from T0 to T1. Oesophageal temperature decreased in all groups from T0 to T1 ($<1\%$; $p = 0.006$, $p = 0.011$ and $p = 0.007$; groups P, PK and PD, respectively). The incidence of hypoventilation after the loading dose of the co-adjuvant drug (T1) was higher in group PK (6 dogs) than in groups P and PD (1 dog each) ($p = 0.025$ and $p = 0.015$, respectively). During the procedure, overall mean MAP and overall mean DAP were higher in group PD than in group PK ($p = 0.016$ and $p = 0.015$, respectively) but not group P. Overall mean HR, f_R , SAP, SpO_2 , $PE'CO_2$ and T were not different between groups.

Two dogs required dopamine administration in groups P and PK (one each) and the same dog from group PK also required atropine administration during surgery, without statistical differences. Use of mechanical ventilation was needed in 26 of 39 dogs

(66%). Need for mechanical ventilation was higher in group PK than in groups P and PD ($p = 0.037$, both; 7, 12 and 7 dogs in groups; P, PK and PD, respectively). None of the dogs required additional propofol boluses. There were no statistical differences in the incidence of intraoperative forelimb myoclonus between groups (2, 4 and 2 dogs; groups P, PK and PD, respectively).

Results for recovery quality, T_{EX} and T_{ST} are shown in Table 5. Recovery quality and incidence of adverse events were not statistically different between groups. Time to extubation was shorter in group PK than in group PD ($p = 0.031$) but not group P ($p = 0.423$) nor between groups P and PD ($p = 0.718$). Time to sternal recumbency was similar between groups.

Discussion

Results of the present study showed that the administration of either ketamine or dexmedetomidine CRIs, at the studied doses, combined with epidural anaesthesia did not decrease propofol requirements in premedicated dogs nor did provide any clinical benefit to healthy dogs undergoing orthopaedic surgery.

A dose-dependent isoflurane sparing effect has been observed with ketamine (Boscan et al. 2005) and dexmedetomidine CRIs (Pascoe et al. 2006; Uilenreef et al. 2008) in dogs. The doses of ketamine and dexmedetomidine used in the present study have been reported to reduce propofol requirements (experimental, using a noxious electrical stimulus) by 30% during anaesthetic maintenance in unpremedicated dogs (Reed et al. 2015; Smith et al. 2017). When propofol was the only drug to be administered as a CRI in these studies the doses ranged from 40 to 46 mg kg⁻¹ hour⁻¹ (Reed et al. 2015; Smith et al. 2017), which is higher than that used in the present study. Moreover, the mean propofol infusion rate of 14 mg kg⁻¹ hour⁻¹ employed in the present study is lower than

those reported (20-25 mg kg⁻¹ hour⁻¹) for surgical procedures in premedicated dogs (Murrell et al. 2005; Suarez et al. 2012). The administration of potent sedatives (dexmedetomidine) and opioids (methadone) in the current study, compared with the administration of atropine and methadone (Murrell et al 2005) or a low dose of acepromazine (0.01 mg kg⁻¹) and morphine (Suarez et al 2012) might explain the lower mean propofol dose employed in the current study. Similarly, reduced propofol requirements of up to 9–18 mg kg⁻¹ hour⁻¹ were obtained by the concurrent administration of higher acepromazine doses (0.05 mg kg⁻¹) or alpha-₂ agonists (Vainio 1991; Hughes and Nolan 1999). A similar dose (15 mg kg⁻¹ hour⁻¹) has been employed also for orthopaedic procedures with a protocol involving premedication and epidural anaesthesia (Bustamante et al. 2018), same that the one used in the current study.

Epidural anaesthesia has anaesthetic sparing effects in dogs with relevant dose reduction in the propofol infusion rate (24 to 9 mg kg⁻¹ hour⁻¹) during ovariohysterectomy (Tusell et al. 2005). Epidural anaesthesia is likely to have allowed lower propofol requirements in the present study, with no further propofol sparing effect provided by co-adjuvant drug administration. Since the effects of co-adjuvant drugs alone on the propofol infusion rate were not evaluated in this study, the potential additive or synergic effects of epidural anaesthesia and co-adjuvant drugs on the propofol infusion rate cannot be ascertained.

Dexmedetomidine loading bolus decreased HR and increased blood pressures, which is consistent with previous studies (Pascoe et al. 2006; Ebner et al. 2013). The administration of a dexmedetomidine CRI increased blood pressure, as a consequence of the vasoconstriction typically produced by alpha-₂ agonists (Sinclair 2003). However, differences in MAP and DAP were clinically limited and statistically significant only between dexmedetomidine and ketamine groups. The low dexmedetomidine dose

employed in the present study may explain the short-lived change in HR and limited increase in blood pressure (Kaartinen et al. 2010; Pascoe 2015). The reported haemodynamic effects of ketamine via sympathetic nervous system stimulation (Tweed et al. 1972) were clinically limited in the present study, unlike previous studies where a propofol sparing effect was described (Seliskar et al. 2007; Kennedy & Smith 2015; Reed et al. 2015). Besides, dexmedetomidine premedication may reduce sympathetic outflow (Sinclair 2003) and mask the effects of the ketamine infusion. A further reduction in propofol infusion rate could have attenuated its dose-dependent cardiovascular effects (Kennedy & Smith 2015). It is also possible that the premedication employed in the present study attenuated the effect of ketamine on heart rate (Jacobson et al. 1994).

Two dogs became hypotensive and required dopamine administration in the present study. Decreased blood pressure may be observed when propofol is infused in dogs (Vainio 1991; Pagel et al. 1992), and lower blood pressures were observed in the present study compared to previous reports of propofol TIVA in dogs (Murrell et al. 2005; Suarez et al. 2012). The epidural anaesthesia performed in the present study could have accounted for the low blood pressures observed, due to sympathetic output blockade (Jones 2001). Due to the appearance of bradycardia after initiation of dopamine infusion in one of these dogs, atropine was also administered. Dopamine induced-bradycardia has been previously reported in dogs (Tsompanidou et al. 2013).

The slight, clinically insignificant, oesophageal temperature decrease can be attributed to depression of the central nervous system, reduction in muscular activity and blood redistribution during general anaesthesia (Brodeur et al. 2017).

Most dogs required mechanical ventilation with an increased incidence of hypoventilation in the ketamine group. Hypoventilation has been observed in dogs anaesthetized with both propofol or propofol-ketamine TIVA (Kennedy & Smith 2015;

Reed et al. 2015). Propofol dose-dependently impairs ventilatory response to hypoxia and hypercapnia producing hypoventilation (Goodman et al. 1987; Blouin et al. 1993). Ketamine also decreases response to CO₂ (Hirshman et al. 1975) and both drugs may have additive depressant effects. Greater respiratory depression has been reported with the two drugs despite relevant reductions in the propofol infusion rate (Seliskar et al. 2007). Dexmedetomidine CRI may have a limited respiratory effect in dogs (Pascoe 2015) and this may explain the observed reduced requirements for mechanical ventilation compared to ketamine administration.

Myoclonus is a common adverse effect of propofol TIVA (Robertson et al. 1992; Cattai et al. 2015) and we found an overall incidence of forelimb myoclonus (20%) at some point during anaesthetic maintenance. However, these episodes resolved spontaneously without intervention.

Recovery quality was considered acceptable in most dogs, similar to previous studies evaluating propofol CRIs (Suarez et al. 2012; Caines et al. 2014). Time to extubation was shorter in ketamine than in dexmedetomidine group although times to sternal recumbency were similar with both drugs, and there were no differences compared to propofol alone. In a previous study using a similar propofol infusion rate (15 mg kg⁻¹ hour⁻¹) (Ambros et al. 2008), dogs premedicated with acepromazine needed more time for extubation (18 ± 7 minutes) and sternal recumbency (52 ± 22 minutes) than those in this study. Premedication employed in that study may account for the observed differences given the longer acting sedative effect of acepromazine (Hunt et al. 2013).

There are several limitations to the study. Use of premedication as well as epidural analgesia in the present study may be confounding factors when evaluating the sparing effect of ketamine and dexmedetomidine CRIs on propofol requirements. Thus, the contribution of both techniques separately to propofol requirements cannot be

determined. However, the objective of the present study was to evaluate this effect in a clinical scenario, where a balanced anaesthesia technique is usually performed. Ideally, invasive blood pressure monitoring should have been employed, although it is not a technique routinely performed in healthy patients. Oscillometric measurements have shown good agreement with direct blood pressure monitoring in anaesthetized, normotensive dogs (Garofalo et al. 2012). Another limitation of the study is the potential limited reduction in propofol requirements with the established adjustment criteria based on clinical signs. However, this study was designed to evaluate the effects of dexmedetomidine and ketamine CRIs in a clinical scenario, when clinical signs are used to adjust anaesthetic plane. Ketamine could also have modified the clinical signs employed to assess anaesthetic plane. To reduce subjectivity, an adjustment protocol based on a predetermined algorithm was employed and may have reduced any bias. Besides, all dogs showed similar clinical signs (absent or slight palpebral reflex, ventromedial eyeball position, and absent jaw tone) suggesting a similar anaesthetic stage among the treatment groups.

In conclusion, a sparing effect on the propofol infusion rate was not determined when this drug was combined with either dexmedetomidine $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ or ketamine $1.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ during propofol TIVA in dogs undergoing hindlimb orthopaedic surgery with epidural anaesthesia. The effects of either drug on haemodynamic and respiratory stability were not clinically relevant and most dogs required controlled ventilation. Therefore, the coadministration of either drug to a propofol TIVA did not provide any clinical benefit in dogs who received premedication and epidural anaesthesia.

References

Aguiar AJ, Luna SPL, Oliva VN et al. (2001) Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Vet Anaesth Analg* 28, 220-224.

- 355 Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anesthetic
356 efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-
357 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1391-
358 1398.
- 359 Andreoni V, Lynne Hughes JM (2009) Propofol and fentanyl infusions in dogs of various
360 breeds undergoing surgery. *Vet Anaesth Analg* 36, 523-531.
- 361 Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD et al. (1993) Propofol depresses the hypoxic
362 ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia.
363 *Anesthesiology* 79, 1177-1182.
- 364 Boscan P, Pypendop BH, Solano AM et al. (2005) Cardiovascular and respiratory effects
365 of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious
366 stimulation. *Am J Vet Res* 66, 2122-2129.
- 367 Brodeur A, Wright A, Cortes Y (2017) Hypothermia and targeted temperature
368 management in cats and dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 27, 151-163.
- 369 Bustamante R, Aguado D, Cediell R et al. (2018) Clinical comparison of the effects of
370 isoflurane or propofol anaesthesia on mean arterial blood pressure and ventilation
371 in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia. *Vet J* 233,
372 49-54.
- 373 Caines D, Sinclair M, Valverde A et al. (2014) Comparison of isoflurane and propofol
374 for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing
375 magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 41, 468-479.
- 376 Cattai A, Rabozzi R, Natale V et al. (2015) The incidence of spontaneous movements
377 (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. *Vet*
378 *Anaesth Analg* 42, 93-98.

- 379 Ebner LS, Lerche P, Bednarski RM et al. (2013) Effect of dexmedetomidine, morphine-
380 lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine
381 constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and
382 bispectral index in dogs. *Am J Vet Res* 74, 963-970.
- 383 Garofalo NA, Teixeira Neto FJ, Alvaides RK et al. (2012) Agreement between direct,
384 oscillometric and Doppler ultrasound blood pressures using three different cuff
385 positions in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 324-334.
- 386 Goodman NW, Black AMS, Carter JA (1987) Some ventilatory effects of propofol as
387 sole anesthetic agent. *Br J Anaesth* 59, 1497-1503.
- 388 Gurney M, Cripps P, Mosing M (2009) Subcutaneous pre-anaesthetic medication with
389 acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the
390 intramuscular route. *J Small Anim Pract* 50, 474-477.
- 391 Hirshman CA, McCullough RE, Cohen PJ et al. (1975) Hypoxic ventilatory drive in dogs
392 during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 43, 628-
393 634.
- 394 Hughes JML, Nolan AM, (1999) Total intravenous anesthesia in greyhounds:
395 Pharmacokinetics of propofol and fentanyl - A preliminary study. *Vet Surg* 28,
396 513-524.
- 397 Hunt JR, Grint NJ, Taylor PM et al. (2013) Sedative and analgesic effects of
398 buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for
399 premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Vet Anaesth Analg* 40,
400 297-307.
- 401 Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim*
402 *Pract* 14, 27-37.

- 403 Jacobson JD, McGrath CJ, Smith EP (1994) Cardiorespiratory effects of induction and
404 maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and
405 without prior administration of butorphanol or oxymorphone. *Am J Vet Res* 55,
406 543-550.
- 407 Jones RS (2001) Epidural analgesia in the dog and cat. *Vet J* 161, 123-131.
- 408 Kaartinen JM, Pang DSJ, Moreau M et al. (2010) Hemodynamic Effects of an Intravenous
409 Infusion of Medetomidine at Six Different Dose Regimens in
410 IsofluraneAnesthetized Dogs. *Vet Ther* 11, 1-16.
- 411 Kennedy MJ, Smith LJ (2015) A comparison of cardiopulmonary function, recovery
412 quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia
413 with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs.
414 *Vet Anaesth Analg* 42, 350-359.
- 415 Kona-Boun JJ, Cuvelliez S, Troncy E (2006) Evaluation of epidural administration of
416 morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after
417 premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. *J Am Vet*
418 *Med Assoc* 229, 1103-1112.
- 419 Muir WW, 3rd, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine,
420 and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar
421 concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155-1160.
- 422 Murrell JC, van Notten RW, Hellebrekers LJ (2005) Clinical investigation of remifentanyl
423 and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *Vet Rec* 156, 804-808.
- 424 Nolan A, Reid J (1993) Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs
425 undergoing surgery. *Br J Anaesth* 70, 546-551.

- 426 Pagel PS, Schmeling WT, Kampine JP et al. (1992) Alteration of canine left ventricular
427 diastolic function by intravenous anesthetics in vivo. Ketamine and propofol.
428 *Anesthesiology* 76, 419-425.
- 429 Pascoe PJ (2015) The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs
430 during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 42, 360-368.
- 431 Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the minimum alveolar
432 concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during
433 three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg*
434 33, 97-103.
- 435 Reed RA, Seddighi MR, Odoi A et al. (2015) Effect of ketamine on the minimum infusion
436 rate of propofol needed to prevent motor movement in dogs. *Am J Vet Res* 76,
437 1022-1030.
- 438 Robertson SA, Johnston S, Beemsterboer J (1992) Cardiopulmonary, anesthetic, and
439 postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in greyhounds and non-
440 greyhounds. *Am J Vet Res* 53, 1027-1032.
- 441 Sams L, Braun C, Allman D et al. (2008) A comparison of the effects of propofol and
442 etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in
443 dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 488-494.
- 444 Seliskar A, Nemec A, Roskar T et al. (2007) Total intravenous anaesthesia with propofol
445 or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with
446 medetomidine. *Vet Rec* 160, 85-91.
- 447 Sinclair MD (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to
448 the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 44, 885-897.

- 449 Smith CK, Seddighi R, Cox SK et al. (2017) Effect of dexmedetomidine on the minimum
450 infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44,
451 1287-1295.
- 452 Suarez MA, Dzikiti BT, Stegmann FG et al. (2012) Comparison of alfaxalone and
453 propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in
454 dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 236-244.
- 455 Tsompanidou PP, Kazakos GM, Anagnostou TL (2013) Dopamine-induced bradycardia
456 in two dogs under isoflurane anaesthesia. *J Small Anim Pract* 54, 672-674.
- 457 Tusell JM, Andaluz A, Prandi D et al. (2005) Effects of epidural anaesthesia-analgesia
458 on intravenous anaesthesia with propofol. *Vet J* 169, 108-112.
- 459 Tweed WA, Minuck M, Mymin D (1972) Circulatory responses to ketamine anaesthesia.
460 *Anesthesiology* 37, 613-619.
- 461 Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate
462 infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth*
463 *Analg* 35, 1-12.
- 464 Vainio O (1991) Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with
465 medetomidine. *Vet Anaesth Analg* 18, 35-37.
- 466

Table 1. Algorithm to adjust the propofol infusion rate in order to maintain a light-medium anaesthetic plane in dogs undergoing orthopaedic procedures and anaesthetized with either propofol alone (18 mg kg⁻¹ hour⁻¹ at initial dose; group P), propofol combined with ketamine (1.5 mg kg⁻¹ hour⁻¹; group PK) or propofol combined with dexmedetomidine (1 µg kg⁻¹ hour⁻¹; group PD), and epidural anaesthesia. Each evaluation was performed every 5 minutes. – maintain the same infusion rate. ↑ or ↓: respectively increase or decrease the propofol infusion rate by 20% of the previous infusion rate. B0.5 or B1 administer a bolus (0.5 mg kg⁻¹ or 1 mg kg⁻¹, respectively) of propofol and increase infusion rate (as above).

Movement or swallowing	Palpebral reflex	Jaw tone	Autonomic nervous system changes	Eyeball position	Action
Yes	Indifferent	Indifferent	Indifferent	Indifferent	B1 ↑
No	Brisk	Strong	Yes, sudden increase (≥20% of previous values over 1 minute)	Central	B0.5 ↑
No	Brisk	Strong	No	Indifferent	↑
No	Slight or absent	Slight or absent	Yes, gradual increase (<20% of previous values)	Indifferent	↑
No	Slight or absent	Slight or absent	No	Medioventrally rotated	-
No	Slight or absent	Slight or absent	No	Central	↓
No	Slight or absent	Slight or absent	Yes, decrease (≥20% of previous values)	Indifferent	↓

Table 2. Animal and procedure data. Weight, age, sex, sedation score 15 minutes after premedication, propofol induction dose, anaesthesia and surgery durations, co-adjuvant treatment duration (T_C) and time from premedication to loading dose of co-adjuvant treatment (T_P) in minutes from dogs undergoing orthopaedic surgery and anaesthetized with either propofol alone (group P), propofol combined with ketamine (group PK) or propofol combined with dexmedetomidine (group PD) and epidural anaesthesia. For details of drug doses refer to Table 1 legend Results are expressed as mean $\pm$ standard deviation, median (minimum-maximum) or number of dogs as appropriate. There was no difference between groups.

Group	Age	Weight	Sex	Sedation	Propofol induction dose	Surgery duration	Anaesthesia duration	T_C	T_P
	(months)	(kg)	(M/F)	score	(mg kg ⁻¹)	(minutes)	(minutes)	(minutes)	(minutes)
P	59 $\pm$ 38	20.3 $\pm$ 9.0	5/8	9 (6-15)	1.5 (0.5-2.5)	93 $\pm$ 35	191 $\pm$ 54	86 (36-864)	99 $\pm$ 28
PK	59 $\pm$ 47	25.5 $\pm$ 14.6	6/7	10 (7-14)	1.5 (1.0-3.0)	100 $\pm$ 38	211 $\pm$ 41	113 (34-799)	93 $\pm$ 13
PD	62 $\pm$ 44	20.1 $\pm$ 9.2	6/7	8 (5-14)	1.5 (1.0-2.5)	122 $\pm$ 44	229 $\pm$ 61	109 (20-815)	100 $\pm$ 16

Table 3. Distribution of surgical orthopaedic procedures performed to dogs anaesthetized with either propofol alone (group P), propofol combined with ketamine (group PK) or propofol combined with dexmedetomidine (group PD), and epidural anaesthesia. For details of drug doses refer to Table 1 legend. Results are expressed as number of dogs. Total number of dogs included was 13 dogs per group.

Type of surgery	Group P	Group PK	Group PD
Knee arthrotomy	0	0	1
Extracapsular stabilization for cranial cruciate ligament failure (CCLF)	1	1	0
Fracture repair	0	2	3
Hip arthroplasty	3	3	5
Removal of osteosynthesis material	1	0	0
Tharsal arthrodesis	0	0	2
Tibial Tuberosity Advancement (TTA)	5	7	2
Trochleoplasty	2	0	0
TTA + Trochleoplasty	1	0	0

Table 4. Propofol infusion rate and physiologic variables monitored before administration of loading dose of co-adjutant treatment (T0), 5 minutes afterwards (T1) and later during anaesthetic procedure (from end of loading dose until end of procedure). Overall values indicate mean values from T1 to end of the surgery. Data were recorded from dogs undergoing orthopaedic procedures and anaesthetized with either propofol alone (group P), propofol combined with ketamine (group PK) or propofol combined with dexmedetomidine (group PD) and epidural anaesthesia. For details of drug doses refer to Table 1 legend HR, heart rate; f_R , respiratory rate; SAP, non-invasive systolic blood pressures; MAP, non-invasive mean blood pressure; DAP, non-invasive diastolic blood pressure; SpO_2 , haemoglobin oxygen saturation; $PE'CO_2$, end-tidal carbon dioxide concentration; T, oesophageal temperature. Results expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum-maximum) as appropriate.

Group		Variable								
		HR (beats minute ⁻¹)	f_R (breaths minute ⁻¹)	SAP (mmHg)	MAP (mmHg)	DAP (mmHg)	SpO_2 (%)	$PE'CO_2$ (mmHg; kPa in brackets)	T (°C)	Propofol infusion rate (mg kg ⁻¹ hour ⁻¹)
Group P	T0	55 $\pm$ 17	10 [4-25]	110 $\pm$ 7	76 $\pm$ 7	57 $\pm$ 9	99 $\pm$ 1	44 $\pm$ 5 (5.8 $\pm$ 0.6)	37.3 $\pm$ 0.6	14.3 $\pm$ 3.1
	T1	53 $\pm$ 17	9 [5-26]	109 $\pm$ 6	75 $\pm$ 6	55 $\pm$ 7	99 $\pm$ 1	45 $\pm$ 6 (5.9 $\pm$ 0.7)	37.2 $\pm$ 0.6 [‡]	14.3 $\pm$ 3.1
	Overall	58 $\pm$ 19	9 [3-30]	112 $\pm$ 10	77 $\pm$ 10	57 $\pm$ 9	98 $\pm$ 1	44 $\pm$ 4 (5.8 $\pm$ 0.5)	37.3 $\pm$ 0.5	14.3 $\pm$ 3.5
Group PK	T0	60 $\pm$ 12	10 [4-19]	107 $\pm$ 9	71 $\pm$ 6	51 $\pm$ 5	98 $\pm$ 1	45 $\pm$ 4 (5.9 $\pm$ 0.5)	37.4 $\pm$ 0.9	15.2 $\pm$ 4.1
	T1	60 $\pm$ 20	10 [4-14]	111 $\pm$ 13 [‡]	73 $\pm$ 7 [†]	53 $\pm$ 9 [†]	98 $\pm$ 1	45 $\pm$ 5 (5.9 $\pm$ 0.6)	37.3 $\pm$ 0.8 [‡]	14.7 $\pm$ 4.1
	Overall	60 $\pm$ 19	10 [7-15]	109 $\pm$ 10	73 $\pm$ 7	53 $\pm$ 7	98 $\pm$ 1	40 $\pm$ 3 (5.3 $\pm$ 0.3)	37.2 $\pm$ 0.6	14.0 $\pm$ 5.0
Group PD	T0	58 $\pm$ 18	9 [7-16]	110 $\pm$ 10	75 $\pm$ 8	57 $\pm$ 8	98 $\pm$ 1	42 $\pm$ 4 (5.5 $\pm$ 0.5)	36.9 $\pm$ 0.7	16.0 $\pm$ 3.9
	T1	44 $\pm$ 14 [‡]	10 [4-15]	117 $\pm$ 10 [‡]	86 $\pm$ 10 ^{*‡}	67 $\pm$ 12 ^{*‡}	98 $\pm$ 1	41 $\pm$ 4 (5.4 $\pm$ 0.5)	36.8 $\pm$ 0.8 [‡]	15.0 $\pm$ 4.2
	Overall	55 $\pm$ 14	8 [6-14]	117 $\pm$ 9	84 $\pm$ 9 [†]	64 $\pm$ 9 [†]	98 $\pm$ 1	43 $\pm$ 4 (5.7 $\pm$ 0.5)	37.2 $\pm$ 0.6	14.1 $\pm$ 4.3

*Significant differences from group P. [†]Significant differences between groups PK and PD. [‡]Significant differences between T1 and T0, same group. $P < 0.05$

Table 5. Anaesthetic recovery. Number of dogs presenting muscle twitching, paddling, vocalization or requiring dexmedetomidine administration during recovery; recovery quality, time in minutes from end of anaesthesia to extubation (T_{EX}) and to sternal recumbency (T_{ST}) in dogs undergoing orthopaedic procedures and anaesthetized with either propofol alone (group P), propofol combined with ketamine (group PK), or propofol combined with dexmedetomidine (group PD), and epidural anaesthesia. For details of drug doses refer to Table 1 legend. Results are expressed as mean ± standard deviation or number of dogs in each group that showed the indicated effect.

Group	Variable						
	Muscle twitching	Paddling	Vocalisation	Dexmedetomidine administration	Recovery quality (acceptable/unacceptable)	T _{EX} (minutes)	T _{ST} (minutes)
Group P	3	6	2	2	11/2	10 ± 5	22 ± 11
Group PK	2	2	4	2	11/2	7 ± 3 [†]	26 ± 19
Group PD	1	4	4	3	10/3	13 ± 7	34 ± 25

*Significant differences from group P. [†]Significant differences between groups PK and PD. *P* < 0.05

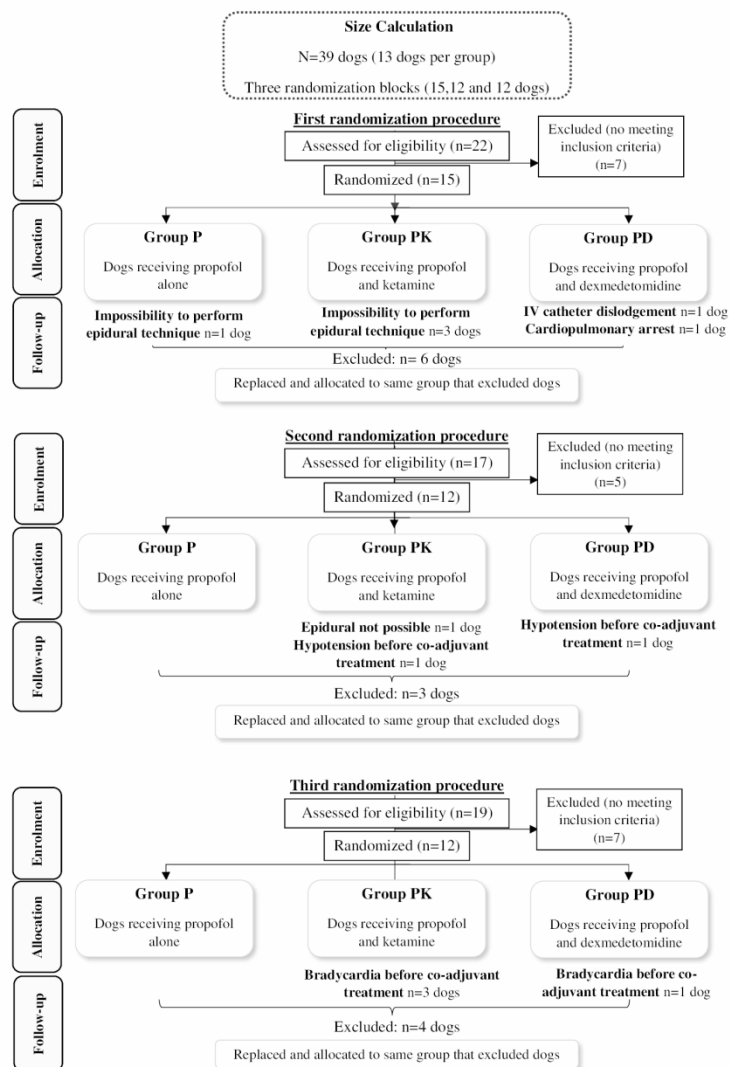


Figure 1. Flow Diagram of the dogs undergoing orthopaedic procedures and anaesthetized with either propofol alone (group P), propofol combined with ketamine (group PK), or propofol combined with dexmedetomidine (group PD), and epidural anaesthesia. A sample size calculation was performed indicating 39 dogs were initially necessary and a block design was used. Excluded dogs were replaced and allocated.

210x297mm (200 x 200 DPI)

Appendix A. Composite simple descriptive sedation score, adapted from Gurney et al. (2009).

Criteria		Score
Spontaneous posture	Standing	0
	Sternally recumbent	1
	Laterally recumbent	2
Palpebral reflex	Brisk	0
	Slow	1
	Absent	2
Eye position	Forward	0
	Rotated ventrally	2
Response to sound (clap)	Body movement	0
	Head movement	1
	Ear twitch	2
	No reaction	3
Resistance to lateral	Full (stands)	0
recumbency	Moderate restraint required	1
	Mild restraint required	2
	No resistance	3
Overall appearance	No sedation apparent	0
	Mild sedation	1
	Moderate sedation	2
	Profound sedated	3
Total possible sedation score		15

Appendix B. Quality of anaesthetic recovery scale, adapted from Caines et al. (2014).

Criteria	Score
Very calm, smooth, no excitement. No paddling, vocalization or trembling	Acceptable
Smooth, with slight short <30 seconds excitement. No paddling, vocalization or trembling	Acceptable
Moderately smooth with mild excitement. Some paddling, vocalization of low intensity and trembling. No sedation required	Acceptable
Moderate excitement. Paddling, vocalization and trembling (more than one sign observed). Sedation required	Unacceptable
Extreme excitement (dysphoric). Paddling, vocalization, trembling and/or aggression. Vomiting may be observed. Sedation required	Unacceptable

RESEARCH PAPER

Effects of ketamine or midazolam continuous rate infusions on alfaxalone total intravenous anaesthesia requirements and recovery quality in healthy dogs subjected to dental procedures: a randomized clinical trial

Rocío Bustamante, Ignacio A Gómez de Segura, Susana Canfrán & Delia Aguado

Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Teaching Hospital, Veterinary Faculty, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Correspondence: Delia Aguado Domínguez, Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, Complutense University of Madrid, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040, Madrid, Spain. E-mail: deliaaguado@ucm.es

Abstract

Objective To determine the alfaxalone dose reduction during total intravenous anaesthesia (TIVA) when combined with ketamine or midazolam constant rate infusions and to assess recovery quality in healthy dogs.

Study design Prospective, blinded clinical study.

Animals A group of 33 healthy, client-owned dogs subjected to dental procedures.

Methods After premedication with intramuscular acepromazine 0.05 mg kg^{-1} and methadone 0.3 mg kg^{-1} , anaesthetic induction started with intravenous alfaxalone 0.5 mg kg^{-1} followed by either lactated Ringer's solution (0.04 mL kg^{-1} , group A), ketamine (2 mg kg^{-1} , group AK) or midazolam (0.2 mg kg^{-1} , group AM) and completed with alfaxalone until endotracheal intubation was achieved. Anaesthesia was maintained with alfaxalone ($6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), adjusted ($\pm 20\%$) every 5 minutes to maintain a suitable level of anaesthesia. Ketamine ($0.6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and midazolam ($0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) were employed for anaesthetic maintenance in groups AK and AM, respectively. Physiological variables were monitored during anaesthesia. Times from alfaxalone discontinuation to extubation, sternal recumbency and standing position were calculated. Recovery quality and incidence of adverse events were recorded. Treatment groups were compared using parametric analysis of variance and nonparametric (Kruskal–Wallis, Chi-square, Fisher's exact) tests as appropriate, $p < 0.05$.

Results Midazolam significantly reduced alfaxalone induction and maintenance doses (46%; $p = 0.034$ and 32%, $p = 0.012$, respectively), whereas ketamine only reduced the

alfaxalone induction dose (30%; $p = 0.010$). Recovery quality was unacceptable in nine dogs in group A, three dogs in group AK and three dogs in group AM.

Conclusions and clinical relevance Midazolam, but not ketamine, reduced the alfaxalone infusion rate, and both co-adjuvant drugs reduced the alfaxalone induction dose. Alfaxalone TIVA allowed anaesthetic maintenance for dental procedures in dogs, but the quality of anaesthetic recovery remained unacceptable irrespective of its combination with ketamine or midazolam.

Keywords alfaxalone, dog, recovery quality, TIVA.

Introduction

Total intravenous anaesthesia (TIVA) consists of induction and maintenance of anaesthesia achieved solely by intravenous (IV) drugs characterized by short, rapid and noncumulative effects. Alfaxalone (3- α -hydroxy-5 α -pregnane-11, 20-dione) is a synthetic neuroactive steroid solubilized with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. It interacts with the gamma aminobutyric acid subtype A (GABA_A) receptor in the central nervous system (CNS), enhancing its inhibitory activity and producing unconsciousness and muscle relaxation with no analgesic properties. Its pharmacokinetic characteristics (Ferré et al 2006) make it suitable for continuous IV administration in dogs (Ambros et al 2008; Suarez et al 2012). However, despite the reported cardiovascular stability and high safety margin (Ferré et al 2006), data regarding the recovery quality after alfaxalone administration are contradictory (Liao et al 2017). A good to excellent recovery has been reported in dogs (Ambros et al 2008; Suarez et al 2012; Hunt et al 2019),

whereas paddling, tremors, rigidity or increased sensitivity to noise have also been reported (Ferré et al 2006; Jiménez et al 2012; Maney et al 2013; Dehuisse et al 2017). Factors such as anaesthetic duration (Pypendop et al 2018), total alfaxalone dose or animal character may account for the observed differences in recovery quality (Dehuisse et al 2017). A good recovery quality is desirable when 'day' procedures are performed. Day procedures are short procedures that do not require the animal to be hospitalized overnight. Consequently, dental procedures were chosen as the study population.

Similar to inhalant anaesthesia, balanced anaesthesia during TIVA should be considered to reduce the required dose and any dose-dependent adverse effects of alfaxalone (Herbert et al 2013). Ketamine is a dissociative agent that exerts its sedative and analgesic activity through antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors in the CNS (Anis et al 1983). Midazolam is a benzodiazepine that interacts with GABA_A receptors to produce muscle relaxation and sedation (Court & Greenblatt 1992). These drugs also decrease inhalational agent requirements or the rate of infusion of propofol TIVA in dogs (Boscan et al 2005; Seddighi et al 2011; Reed et al 2015).

To the best of the authors' knowledge, there are no studies that have evaluated the administration of midazolam or ketamine constant rate infusions (CRI) combined with alfaxalone for TIVA in healthy dogs. We hypothesized that midazolam or ketamine in combination with alfaxalone would reduce the induction and maintenance doses of alfaxalone, while recovery quality would be improved.

The objectives were: 1) to determine the clinical reduction in the alfaxalone infusion rate for the maintenance of anaesthesia when combined with ketamine or midazolam in healthy dogs undergoing dental procedures and 2) to evaluate their recovery quality and duration.

Materials and methods

Experimental design

This study was designed as a blinded, randomized clinical trial. Ethical approval was granted by the Institutional Animal Care Committee (Complutense Veterinary Teaching Hospital, Complutense University of Madrid; Reference number 16/2016). The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) guidelines were followed. Informed consent was obtained from the owners prior to enrolment of the dogs.

Animals

Inclusion criteria were healthy dogs, aged between 4 months and 12 years, scheduled for dental procedures excluding oral surgery (Holmstrom et al 2005) and assigned American Society of Anesthesiologists (ASA) scores of I or II. ASA scores were based on physical examination, haematology, serum

biochemistry and electrocardiogram. Dogs whose physiological values were not within the normal range or could not be monitored were excluded from the study.

Dogs were randomly assigned to one of three groups by a computer-generated randomization table (RAND function, Microsoft Excel; Microsoft Corporation, WA, USA); alfaxalone alone (A), alfaxalone and ketamine (AK) or alfaxalone and midazolam (AM). The same anaesthesiologist (RB), unaware of the group assignment, performed all the anaesthetic procedures.

Anaesthetic protocol

All dogs were premedicated with 0.05 mg kg⁻¹ of acepromazine (Calmo Neosan; Boehringer Ingelheim, Spain) and 0.3 mg kg⁻¹ of methadone (Metasedin; Esteve, Spain) mixed in the same syringe and injected intramuscularly into the cervical musculature. Sedation was scored 30 minutes after premedication using a previously described scale (Gurney et al 2009) (Table S1). Next, two appropriately sized over-the-needle catheters were placed into each cephalic vein (Surflo IV Catheter; Terumo, Spain). Alfaxalone and adjuvant infusions were administered in the left cephalic vein using a three-way stopcock, while boluses of alfaxalone, fentanyl or atropine were administered in the right cephalic vein. Prior to anaesthetic induction, dogs were preoxygenated for 5 minutes with 100% oxygen at 2–3 L minute⁻¹ administered via facemask. Alfaxalone 0.5 mg kg⁻¹ (Alfaxan; Jurox, UK) was administered IV over 15 seconds, followed 30 seconds later by either lactated Ringer's solution (lactated Ringer's solution; 0.04 mL kg⁻¹, B Braun, Spain) (group A); ketamine 2 mg kg⁻¹ (Imalgene; Merial, Spain) (group AK) or midazolam 0.2 mg kg⁻¹ (Midazolam; Normon S.A., Spain) (group AM) administered IV over 15 seconds. In all groups, additional doses of alfaxalone (0.2 mg kg⁻¹) IV were administered over 15 seconds and the anaesthetic plane of the animal evaluated after 30 seconds by ensuring the absence of palpebral reflex, and assessment of jaw tone and swallowing reflex until endotracheal intubation was possible. Dogs were then endotracheally intubated using an appropriately sized cuffed tube (Tracheal Tube; Teleflex Medical, Ireland) that was connected to an anaesthetic machine (Datex-Ohmeda 9100c; GE Healthcare, Spain) with a rebreathing circle system (Breathing System; Intersurgical LTD, UK), and 50% oxygen flow was delivered at 1 L minute⁻¹. Occurrence of post-induction apnoea [defined as lack of ventilatory movement for at least 30 seconds (Bigby et al 2017)], adverse events during anaesthetic induction and the total dose of alfaxalone required for anaesthetic induction were recorded. If the dog developed apnoea, manual ventilation was initiated providing at least 2 breaths minute⁻¹ until spontaneous ventilation resumed.

After endotracheal intubation, infusions of drugs used for anaesthetic maintenance were started according to group

allocation: alfaxalone at an initial dose rate of 6 mg kg⁻¹ hour⁻¹ in all groups (Perfusor fm; B Braun) combined with lactated Ringer's solution (A), ketamine (0.6 mg kg⁻¹ hour⁻¹; AK) or midazolam (0.4 mg kg⁻¹ hour⁻¹; AM). Co-adjuvant treatments were added to the lactated Ringer's solution, with the equivalent volume of the solution previously removed, and administered at 5 mL kg⁻¹ hour⁻¹ (Infusomat fmS; B Braun). During the surgery, the depth of anaesthesia was evaluated every 5 minutes by checking the eye position, palpebral reflex and jaw tone. A suitable (light–medium) anaesthetic plane was maintained with a slight palpebral reflex, ventromedial rotation of the eyeball and absent or mild jaw tone (Haskins 2015). The alfaxalone infusion rate was reduced by 20% if the anaesthetic plane was considered to be excessive and increased by 20% if anaesthetic depth was judged insufficient. If the dog showed a decrease in anaesthetic depth, moved or swallowed, an IV bolus of 0.2 mg kg⁻¹ of alfaxalone was administered additionally. After any dose change, the alfaxalone infusion was maintained at the same rate for 5 minutes before further adjustment. The number of dogs that were given alfaxalone boluses was recorded. When tooth extractions were required, the surgeon performed the appropriate anaesthetic nerve block based on their personal preference. The local anaesthetic drugs included lidocaine, bupivacaine or mepivacaine at doses determined by the surgeon.

Data collection

The following physiologic variables were recorded every 5 minutes during general anaesthesia using a multiparametric monitor (B40 Patient Monitor; Datex-Ohmeda 9100c, GE Healthcare): heart rate (HR) in beats minute⁻¹ from electrocardiogram lead II; respiratory rate (f_R , in breaths minute⁻¹); noninvasive systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial blood pressures (mmHg) using an oscillometric device with an appropriate size cuff (width 30–40% of limb circumference) placed over the dorsal pedal artery; haemoglobin oxygen saturation (SpO₂, %) by placing the pulse oximeter probe on a digit; end-tidal carbon dioxide (P_{E'}CO₂, mmHg and kPa) using a sidestream capnograph and rectal temperature (RT, °C). The alfaxalone infusion rate was also recorded every 5 minutes.

Intervention points

Hypotension was defined as MAP values below 60 mmHg for more than 5 minutes and was treated as required in the following order: reducing anaesthetic depth if deemed necessary by diminishing alfaxalone infusion rate, administering 0.02 mg kg⁻¹ atropine IV (Atropina; Braun VetCare, Spain) if there was concurrent bradycardia (<60 beats minute⁻¹), or administration of dopamine infusion IV (5–10 µg kg⁻¹ minute⁻¹, to effect; Dopamina; Grifols, Spain).

'Volume-controlled' mechanical ventilation (AVE-2 Ventilator, GE Healthcare) was initiated if P_{E'}CO₂ increased over 55 mmHg (7.3 kPa), starting with a tidal volume of 10 mL kg⁻¹, positive end-expiratory pressure of 4 cmH₂O and f_R adjusted to normalize P_{E'}CO₂ (35–45 mmHg; 4.6–6.0 kPa). A circulating warming water blanket (Gaymar T-pump; Invatech, UK) was employed in all animals, and a warm air blanket (Bair Hugger Model 505; 3M Health Care, Germany) was used if RT decreased below 37 °C.

When MAP or HR increased by 20% from previous values within 1 minute, fentanyl 2 µg kg⁻¹ IV (Fentanest; Kern Pharma, Spain) was administered and the alfaxalone infusion rate was increased by 20%, but no alfaxalone bolus was administered at this point. The number of animals given dopamine or atropine, or mechanical ventilation, as well as the total number of dogs given fentanyl boluses was recorded.

Recovery from general anaesthesia

Approximately 10 minutes before the end of the surgical procedure, adjuvant drug infusion was discontinued (Seliškar et al 2007). Once the surgical procedure ended, alfaxalone TIVA was discontinued (end of anaesthesia) and dogs were left undisturbed to recover from anaesthesia in a warm quiet environment. Mechanical ventilation, if employed, was discontinued although providing at least 2 breaths minute⁻¹ until recovery of spontaneous ventilation. Oxygen supplementation was continued with pure oxygen until extubation. Dogs' tracheas were extubated once they were able to swallow. Dogs regained the sternal recumbency position when they were able to support themselves on their flexed elbows. The times from the end of anaesthesia to extubation, to sternal recumbency and to standing position were recorded. The same blinded anaesthesiologist who performed anaesthesia evaluated the recovery quality. The quality of recovery was scored using a modified scale (Caines et al 2014) and classified as acceptable or unacceptable (Table S2). Adverse events during recovery, such as muscle twitching, paddling or vocalization were recorded. If a violent recovery occurred with vocalization or severe agitation or both, a dose of dexmedetomidine (1 µg kg⁻¹) was administered IV (Dexdomitor; Orion Pharma, Spain). The following times were recorded: time from pre-anaesthetic acepromazine administration until the alfaxalone infusion was discontinued at the end of surgery (T_{ACP}); and time from discontinuation of co-adjuvant drugs (ketamine, midazolam or placebo) until the alfaxalone infusion was discontinued at the end of surgery (T_{CRI-A}). The durations of anaesthesia and surgery were also recorded.

Statistical analysis

Sample size was calculated to detect a 30% difference in alfaxalone infusion rate, with an alpha error of 0.05 and a beta

error of 0.20 (two-tailed). Thus, the proposed difference in alfaxalone infusion rate was $1.8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ with a standard deviation (SD) of $1.8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ based on a previous pilot study. The power analysis determined that there should be 16 dogs per group. A randomized block design was used to reassess sample size during the study, considering three randomization blocks (six, five and five dogs per group in each block).

Normality of the data was assessed with the Shapiro–Wilk test. Parametric variables were compared using the analysis of variance test with the Bonferroni *post hoc* test (age, alfaxalone maintenance dose, anaesthesia and surgery duration, $T_{\text{CRI-A}}$ and time to sternal recumbency). For data collected every 5 minutes (physiological variables), the mean of all data from the start to the end of anaesthesia was calculated and compared between groups. Nonparametric data were analysed with the Kruskal–Wallis test (body weight, sedation score, alfaxalone induction dose, T_{ACP} and times to extubation and to standing position). When this test revealed significant differences, two-by-two comparisons were performed using the Mann–Whitney *U* test for two independent samples. Categorical data were analysed by Chi-square or Fisher's exact tests (sex distribution, post-induction apnoea, use of mechanical ventilation, dopamine, atropine, fentanyl and dexmedetomidine administration, adverse events during anaesthetic induction or recovery and recovery quality). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The SPSS program was used (IBM SPSS Statistics Version 22, SPSS Inc., NY, USA). Data are expressed as mean $\pm$ SD or median (minimum–maximum) as appropriate.

Results

After completing data collection from the first 39 dogs (first and second randomization block), most of the recoveries were unacceptable. Therefore, the study was interrupted. Of these dogs, a total of six dogs were excluded due to IV catheter dislodgement (two dogs), severe hypothermia ($<35^\circ\text{C}$, one dog) (Brodeur et al 2017) and inability to measure MAP (due to limb conformation shape and obesity, three dogs). Finally, 33 dogs were included in the analysis (11 per group) between January 2017 and April 2018 (Fig. 1).

There were no statistically significant differences between groups with respect to age, weight, sex distribution, sedation scores (Table 1) or dental procedure distribution (Table 2).

The total dose of alfaxalone for anaesthetic induction was 1.3 ($0.5\text{--}3.5$), 0.9 ($0.5\text{--}1.5$) and 0.7 ($0.5\text{--}1.4$) mg kg^{-1} in groups A, AK and AM, respectively. The alfaxalone induction dose was higher in group A than in groups AK and AM ($p = 0.010$ and $p = 0.034$, respectively), which showed an induction dose reduction of 30% and 46%, respectively. Post-induction apnoea occurred in four, 10 and seven dogs in

groups A, AK and AM, respectively; this effect was higher in group AK than in group A ($p = 0.024$). The incidence of head shaking or muscle twitching during anaesthetic induction was similar between groups (Table 3).

Surgery and alfaxalone TIVA durations were shorter in group AK than in group A ($p = 0.025$ and $p = 0.011$, respectively) but did not differ from group AM. Both T_{ACP} and $T_{\text{CRI-A}}$ did not differ between groups (Table 4).

The mean alfaxalone infusion rate was significantly lower in group AM than in group A (dose reduction of 32%; $p = 0.012$) but not in group AK (15%) or between groups AK and AM. The mean alfaxalone infusion doses were 7.7 ± 1.9 , 6.5 ± 1.9 and $5.2 \pm 1.8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ in groups A, AK and AM, respectively. Considering the duration of the alfaxalone infusion, the mean total alfaxalone dose was higher in group A [10.9 ($8.8\text{--}31.3$) mg kg^{-1}] than in groups AK [6.3 ($3.3\text{--}15.6$) mg kg^{-1} ; $p = 0.009$] and AM [7.5 ($3.9\text{--}12.6$) mg kg^{-1} ; $p = 0.001$]. At the start of surgery, the number of dogs requiring an increase in the alfaxalone infusion rate was higher in group A ($n = 10$) than in groups AK ($p = 0.024$; $n = 4$) and AM ($p = 0.0001$; $n = 1$). The number of dogs in which a dental nerve block was performed did not differ between groups (seven, four and six dogs in groups A, AK and AM, respectively). The incidence of tremors or spontaneous blinking during anaesthetic maintenance was also similar between groups (Table 3). The surgeons indicated that they were not satisfied with the incidence of these effects.

There were no differences between groups in HR, f_R , SAP, DAP, MAP, SpO_2 , Pe/CO_2 and RT (Table 5). The number of dogs requiring mechanical ventilation was not different between groups (six, eight and eight dogs in groups A, AK and AM, respectively).

Dopamine administration was similar between groups (two, four and three dogs in groups A, AK and AM, respectively). None of the dogs required atropine administration. Fentanyl was administered to seven, eight and three dogs in groups A, AK and AM, respectively. Additional boluses of alfaxalone were administered to eight, six and six dogs in groups A, AK and AM, respectively. There were no differences in either fentanyl or alfaxalone administration between groups.

Times to extubation, sternal recumbency and standing position were similar among groups (Table 4). Recovery quality was unacceptable in nine, three and three dogs in groups A, AK and AM, respectively. More dogs had a poor recovery in group A compared with groups AK and AM ($p = 0.010$, both). Adverse effects observed during recovery are described in Table 3. Vocalizations were more frequent in group A than in group AK ($p = 0.024$) but not in group AM ($p = 0.063$), and dexmedetomidine administration was required in more dogs in group A than in groups AK and AM ($p = 0.010$, both; Table 3).

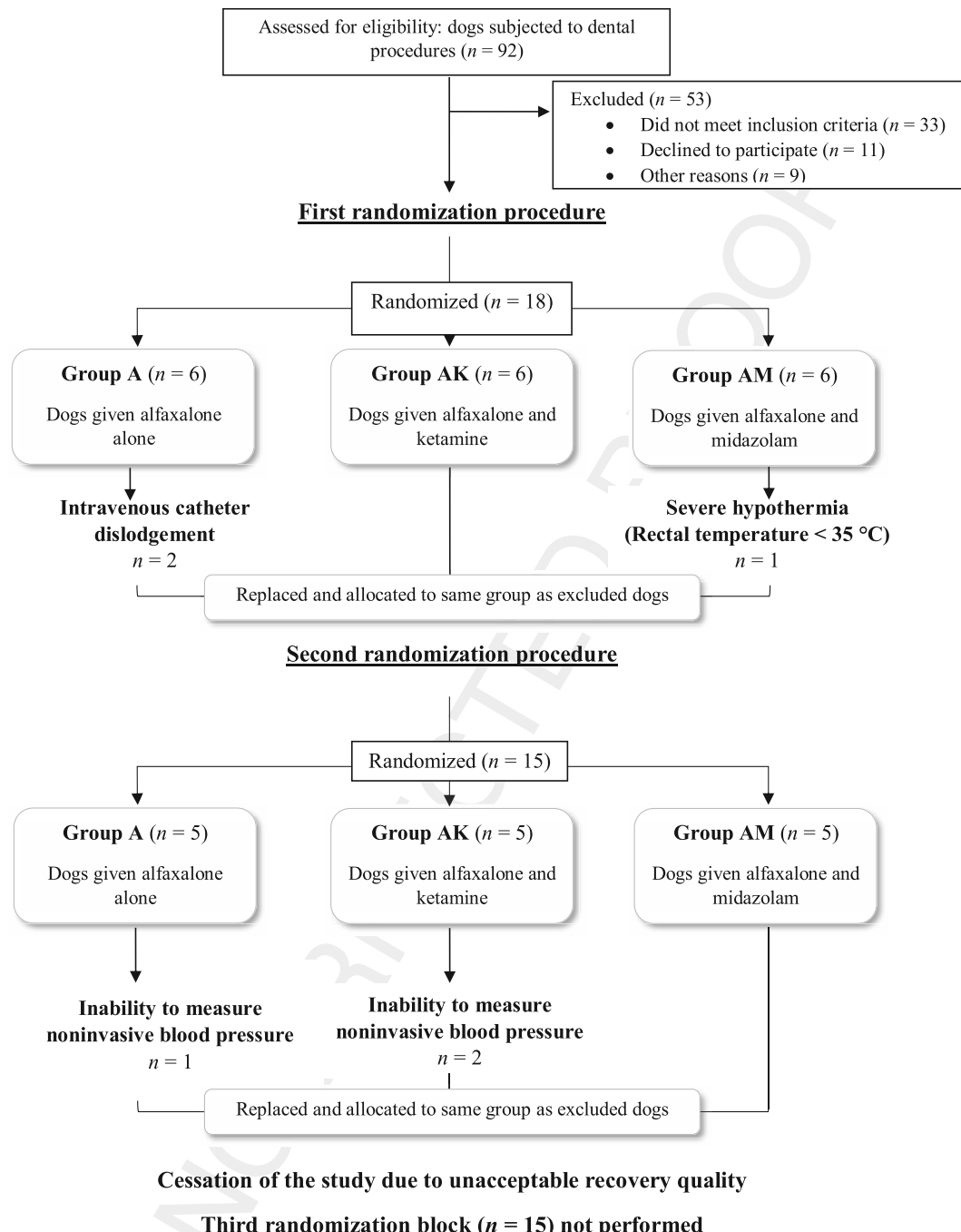


Figure 1 Flow diagram of the dogs subjected to dental procedures and anesthetized with alfaxalone alone (group A), alfaxalone combined with ketamine (group AK) or alfaxalone combined with midazolam (group AM). For details of drug doses, refer to Table 1 legend. A sample size calculation was performed, and a block design was used with 48 dogs initially. Excluded dogs were replaced and allocated. Study was finalized after second randomization block because of poor recovery quality observed.

Table 1 Weight, age, sex distribution and sedation score 30 minutes after premedication of dogs undergoing dental procedures and anaesthetized with alfaxalone alone (6 mg kg⁻¹ hour⁻¹ at initial dose; group A), alfaxalone combined with ketamine (0.6 mg kg⁻¹ hour⁻¹; group AK) or alfaxalone combined with midazolam (0.2 mg kg⁻¹ hour⁻¹; group AM). Results are expressed as mean $\pm$ standard deviation, median (minimum–maximum) or number of dogs as appropriate. There was no significant difference between groups

Group	Variable			
	Age (months)	Weight (kg)	Sex (male/female)	Sedation score
A	102 $\pm$ 41	10.2 (3.8–40.5)	7/4	6 (5–9)
AK	90 $\pm$ 41	8.3 (3.1–32.1)	4/7	7 (6–11)
AM	89 $\pm$ 38	19.4 (3.6–34.0)	7/4	8 (4–11)

Table 2 Distribution of dogs subjected to dental procedures and anaesthetized with alfaxalone alone (group A), alfaxalone combined with ketamine (group AK) or alfaxalone combined with midazolam (group AM). For detailed legend, refer to Table 1 legend. Results are expressed as number (*n*) of dogs out of a total of 11 animals per group

Group	Type of dental procedure		
	Routine periodontal treatment - dental cleaning (<i>n</i>)	Dental cleaning and exodontia (<i>n</i>)	Endodontics (<i>n</i>)
A	5	4	2
AK	5	5	1
AM	2	5	4

Table 3 Dogs presenting head shaking or muscle twitching during anaesthetic induction (I); muscle twitching or spontaneous blinking during anaesthetic maintenance (M); or vocalization, muscle twitching, paddling or dexmedetomidine administration during recovery (R). Dogs underwent dental procedures and were anaesthetized with alfaxalone alone (group A), alfaxalone combined with ketamine (group AK) or alfaxalone combined with midazolam (group AM). For details of drug doses, refer to Table 1 legend. Results are expressed as number of dogs in each group that showed the effect indicated. There were 11 dogs in total per group

Group	Variable							
	Head shaking (I)	Muscle twitching (I)	Muscle twitching (M)	Blinking (M)	Vocalizations (R)	Muscle twitching (R)	Paddling (R)	Dexmedetomidine administration (R)
A	3	6	7	4	10	10	6	9
AK	3	3	3	4	4*	8	2	3*
AM	4	4	5	2	5	11	7	3*

*Statistical difference from group A ($p < 0.05$).

Table 4 Anaesthetic and surgical times of dogs undergoing dental procedures and anaesthetized with alfaxalone alone (group A), alfaxalone and ketamine (group AK) or alfaxalone and midazolam (group AM). For details of drug doses, refer to Table 1 legend. T_{ACP} and T_{CRI-A} indicate the time from acepromazine administration, and discontinuation of the co-administered drug until alfaxalone infusion discontinuation, respectively. Times to extubation, sternal recumbency and standing position were calculated from the time of alfaxalone infusion discontinuation. Results are expressed in minutes as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum–maximum) as appropriate. TIVA, total intravenous anaesthesia

Group	Variable						
	Duration of surgery (minutes)	Duration of alfaxalone TIVA (minutes)	T _{ACP} (minutes)	T _{CRI-A} (minutes)	Time to extubation (minutes)	Time to sternal recumbency (minutes)	Time to standing position (minutes)
A	72 $\pm$ 34	97 $\pm$ 31	148 (72–197)	8 $\pm$ 4	7 (1–32)	55 $\pm$ 17	70 (44–152)
AK	38 $\pm$ 23*	58 $\pm$ 27*	121 (79–179)	7 $\pm$ 6	5 (1–21)	46 $\pm$ 31	76 (24–179)
AM	55 $\pm$ 26	79 $\pm$ 26	136 (97–287)	13 $\pm$ 10	10 (5–72)	45 $\pm$ 24	69 (35–155)

*Statistical differences from group A ($p < 0.05$).

Table 5 Physiologic variables monitored during the anaesthetic period in dogs that underwent dental procedures. Dogs were anaesthetized with alfaxalone alone (group A), alfaxalone combined with ketamine (group AK) or alfaxalone combined with midazolam (group AM). For details of drug doses, refer to Table 1 legend. Results expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum–maximum) as appropriate. There was no significant difference between groups. DAP, diastolic arterial pressure; f_R , respiratory rate; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; P_e/CO_2 , end-tidal carbon dioxide concentration; RT, rectal temperature; SAP, systolic arterial pressure; SpO_2 , haemoglobin oxygen saturation

Group	Variable	HR (beats minute ⁻¹)	f_R (breaths minute ⁻¹)	SAP (mmHg)	MAP (mmHg)	DAP (mmHg)	SpO_2 (%)	P_e/CO_2 mmHg (kPa)	Rectal temperature (°C)
A		97 $\pm$ 14	8 (4–22)	107 (81–118)	71 $\pm$ 9	52 $\pm$ 8	97 $\pm$ 1	42 $\pm$ 5 (5.6 $\pm$ 0.6)	36.9 $\pm$ 0.5
AK		97 $\pm$ 17	9 (7–23)	107 (90–134)	70 $\pm$ 9	52 $\pm$ 9	97 $\pm$ 1	41 $\pm$ 6 (5.5 $\pm$ 0.8)	37.1 $\pm$ 0.5
AM		101 $\pm$ 28	10 (6–19)	106 (89–126)	69 $\pm$ 7	50 $\pm$ 7	97 $\pm$ 1	44 $\pm$ 6 (5.9 $\pm$ 0.8)	36.9 $\pm$ 0.5

Discussion

Midazolam reduced both the induction and the infusion doses of alfaxalone, whereas ketamine only provided a reduction in the alfaxalone induction dose. Overall recovery quality was poor and considered unacceptable for healthy dogs subjected to elective procedures, so it was decided to interrupt the study for clinical reasons. In this study, both ketamine and midazolam reduced the alfaxalone induction dose by 30% and 46%, respectively. Recent studies have reported an alfaxalone-sparing effect at anaesthetic induction of 33–62% for midazolam, whereas ketamine is reported to reduce the induction dose of alfaxalone of 42–48% (Liao et al 2017; Muñoz et al 2017; Italiano & Robinson 2018; Zapata et al 2018). This effect was based on the synergistic or additive effects of the adjuvant drug with the alfaxalone (Seo et al 2015; Liao et al 2017). Factors such as drug dose, sedation level of the dogs, speed of injection or the initial alfaxalone dose level may influence the magnitude of this sparing effect (Bauquier et al 2017; Italiano & Robinson 2018).

Only ketamine co-administration increased the incidence of post-induction apnoea in our study, unlike previous studies (Muñoz et al 2017). Ketamine impairs the ventilatory response to increases in carbon dioxide (CO_2) (Hirshman et al 1975) and may act on μ -opioid receptors, exerting a respiratory depressant effect (Lamont & Mathews 2007).

Midazolam, at doses higher than those used in the present study, has isoflurane-sparing actions (Seddighi et al 2011). Although no similar studies have evaluated the dose-sparing effect of midazolam during TIVA protocols, a synergistic effect of midazolam combined with alfaxalone may explain the improved anaesthetic effect and the reduction in the alfaxalone infusion rate (Seo et al 2015). Several authors have described the dose-sparing effect of ketamine when used as a CRI in isoflurane- or propofol-anaesthetized dogs (Boscan et al 2005; Solano et al 2006; Kennedy & Smith 2015; Reed et al 2015). Ketamine exerts its anaesthetic-sparing effect in a dose-

dependent manner (Solano et al 2006; Reed et al 2015). Therefore, the lower ketamine CRI dose employed in our study may have produced a lower alfaxalone dose-sparing effect compared with that in earlier studies. In our study, only a 15% reduction in the alfaxalone infusion rate was found with the ketamine CRI. When inhalant anaesthetics are employed, this reduction would not be considered clinically relevant owing to individual variation in the dose required to produce the anaesthetic effect (Aranake et al 2013). Given the poor recovery quality observed after preliminary trials, the midazolam dose we used was 30% lower than that reported (0.6 mg kg⁻¹ hour⁻¹) to produce a 30% reduction in isoflurane requirements in a previous study (Seddighi et al 2011). The ketamine dose we selected reduced isoflurane requirements by 25% in dogs (Muir et al 2003). Therefore, both drugs at the doses selected may have had similar effects so far as the reduction in isoflurane requirements is considered.

Animals required additional boluses of alfaxalone, as previously reported (Dehuisse et al 2017). However, the number of dogs given alfaxalone alone that required an increase in the CRI dose at the beginning of the procedure was greater than animals given alfaxalone combined with either ketamine or midazolam. Therefore, the initial infusion dose we employed might have been insufficient to provide an adequate surgical anaesthetic plane (Dehuisse et al 2017; Quirós-Carmona et al 2017; Bennett et al 2019). Nevertheless, all animals appeared unconscious with ventromedial eye rotation and absent jaw tone.

In the present study, co-adjuvant drugs had minimal cardiovascular effects during anaesthetic maintenance, as previously reported with the same doses in other studies (Muir et al 2003; Minghella et al 2016). However, nine dogs required dopamine administration. Although alfaxalone may produce a vasodilatory effect (Ambros et al 2008; Muir et al 2008), the premedication we used might explain the higher incidence of hypotension compared with previous studies using alfaxalone TIVA and lower acepromazine doses (Suarez et al 2012).

Respiratory depression was one of the main adverse effects observed with alfaxalone, irrespectively of the co-adjutant drug used, and ventilatory support has been advised to maintain normocapnia (Ambros et al 2008; Herbert et al 2013).

Fentanyl administration was required even when local anaesthesia was employed in some of the dogs. The nociceptive stimulation we observed may be attributed to a failure of the local anaesthetic technique, insufficient time between local anaesthetic administration and surgical stimulation, or other sources of noxious stimulation. This could have biased the cardiorespiratory variables measured following the administration of fentanyl. Considering the averaged recordings of physiological variables between groups, the impact of fentanyl is probably limited. Nevertheless, fentanyl administration did not differ between groups, so this potential source of bias should be relatively uniform across the groups. Moreover, fentanyl administration produced short-lived, non-clinically relevant decreases in HR or hypoventilation in some cases.

Adverse events such as twitching or blinking during anaesthetic induction and maintenance have been previously reported with alfaxalone (Maddern et al 2010; Herbert et al 2013; Maney et al 2013), but these are considered clinically unimportant.

The shorter duration of alfaxalone infusion in group AK could have introduced some bias during recovery because the duration of the infusion may influence that of recovery (Ambros et al 2008; Pypendop et al 2018). However, recovery times were similar between groups and similar to those in previous reports in dogs (Suarez et al 2012; Dehuisse et al 2017; Liao et al 2017). Previous studies have reported the incidence of excitement during recovery after alfaxalone anaesthesia, mainly after extubation (Dehuisse et al 2017; Liao et al 2017; Bennett et al 2019). The present study also noted higher reactivity of the dogs before achieving sternal recumbency.

Although recovery quality was judged to be better in groups AK and AM than in group A, the incidence of muscle twitching was high in all groups, and overall recovery quality was considered unacceptable. Dehuisse et al (2017) described several factors that may contribute to poor recovery quality after alfaxalone anaesthesia. These factors include the recovery environment, premedication employed, animal temperament, TIVA duration or mean total alfaxalone dose. The observed overall poor recovery quality was unexpected because other studies using acepromazine for premedication have reported good or even excellent recovery quality (Ambros et al 2008; Suarez et al 2012; Herbert et al 2013; Dehuisse et al 2019). In our study, dogs were undisturbed in a quiet environment to avoid worsening the recovery quality. The higher mean total dose of alfaxalone required when not used in combination with midazolam or ketamine could explain this discrepancy because a higher total alfaxalone dose could worsen excitatory effects (Dehuisse et al 2017).

A smooth, excitement-free recovery after anaesthesia is desirable for clinical reasons (Ferreira et al 2015). Thus, considering the relatively high incidence of poor-quality recoveries observed, together with the increased need to supervise animals during recovery, alfaxalone TIVA does not seem to be a suitable anaesthetic technique for elective 'day' procedures.

The present study has several limitations. The sample size was smaller than that calculated initially, which may have resulted in low statistical power for some comparisons (type II error). A prospective power analysis revealed that 40 animals per group would be required to confirm a significant reduction in alfaxalone infusion rate with ketamine—alfaxalone. Given that the alfaxalone-sparing effect provided by ketamine co-administration was not clinically relevant and the markedly negative recovery quality outcome, the study was finalized with only 11 dogs per group. Plasma drug concentrations were not measured; therefore, it is unclear whether the co-adjutant drugs modified alfaxalone plasma concentrations in the present study. Furthermore, dissociative agents may modify the clinical signs commonly employed to assess anaesthetic plane (Haskins 2015). In our study, all dogs appeared unconscious with ventromedial eye rotation, so the anaesthetic depth was considered similar between groups. Another limitation of the present study was that local anaesthetic blockade was not ascertained in all dogs. Consequently, the potential sparing effects of local anaesthetics on alfaxalone TIVA requirements could not be determined. Recovery quality is a subjective variable, and the evaluation performed may have introduced some bias in the results. However, the anaesthesiologist (RB) who assigned all the scores was unaware of group allocation.

In conclusion, midazolam, but not ketamine, administration reduced alfaxalone infusion rate requirements in healthy dogs subjected to dental procedures. However, the quality of recovery observed with alfaxalone TIVA was considered unacceptable in most dogs and neither ketamine nor midazolam prevented this. Further research is necessary to determine the factors related to emergence reactions following alfaxalone TIVA in dogs in addition to methods for preventing or limiting these reactions.

Acknowledgements

RB was the recipient of a scholarship from the Complutense University of Madrid (PhD program UCM CT45/15 - CT46/15).

Authors' contributions

RB: anaesthesia management, acquisition of data, data management, statistical analysis and preparation of the drafted and final versions of the manuscript. IAGS: revision of the statistical analysis and critical revision of the manuscript. SC: study design, data management, supervision of the drafted and final

versions of the manuscript. DA: conception and design of the study, data management and statistical analysis, supervision of the drafted article and preparation of the final version of the manuscript.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 69, 1391–1398.
- Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D (1983) The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br. J. Pharmacol.* 79, 565–575.
- Aranake A, Mashour GA, Avidan MS (2013) Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia* 68, 512–522.
- Bauquier SH, Warne LN, Carter JE et al. (2017) Influence of two administration rates of alfaxalone at induction on its relative potency in cats: a pilot study. *J. Feline Med. Surg.* 19, 231–234.
- Bennett KJ, Seddighi R, Moorhead KA et al. (2019) Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of alfaxalone preventing movement in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 46, 173–181.
- Bigby SE, Beths T, Bauquier S, Carter JE (2017) Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 44, 1267–1275.
- Boscan P, Pypendop BH, Solano AM, Ilkiw JE (2005) Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *Am. J. Vet. Res.* 66, 2122–2129.
- Brodeur A, Wright A, Cortes Y (2017) Hypothermia and targeted temperature management in cats and dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 27, 151–163.
- Caines D, Sinclair M, Valverde A et al. (2014) Comparison of isoflurane and propofol for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing magnetic resonance imaging. *Vet. Anaesth. Analg* 41, 468–479.
- Court MH, Greenblatt DJ (1992) Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 15, 343–350.
- Dehuisser V, Bosmans T, Kitshoff A et al. (2017) Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 44, 1276–1286.
- Dehuisser V, Bosmans T, Kitshoff A et al. (2019) Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 46, 421–428.
- Ferré PJ, Pasloske K, Whittam T et al. (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet. Anaesth. Analg.* 33, 229–236.
- Ferreira JP, Dziki TB, Zeiler GE et al. (2015) Anaesthetic induction and recovery characteristics of a diazepam-ketamine combination compared with propofol in dogs. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 86, 1–7.
- Gurney M, Cripps P, Mosing M (2009) Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *J. Small. Anim. Pract.* 50, 474–477.
- Haskins S (2015) Monitoring Anesthetized Patients. In: Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th edn). Grimm K, Lamont L, Tranquilli W et al. (eds). Wiley-Blackwell, USA. pp. 297–323.
- Herbert GL, Bowlit KL, Ford-Fennah V et al. (2013) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet. Anaesth. Analg.* 40, 124–133.
- Hirschman CA, McCullough RE, Cohen PJ, Weil JV (1975) Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 43, 628–634.
- Holmstrom SE, Bellows J, Colmery B et al. (2005) AAHA dental care guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 41, 277–283.
- Hunt JR, Goff M, Jenkins H et al. (2019) Clinical measurements performed during alfaxalone total intravenous anaesthesia for radiography and neurophysiological investigations in dogs. *Vet. Anaesth Analg* 46, 483–487.
- Italiano M, Robinson R (2018) Effect of benzodiazepines on the dose of alfaxalone needed for endotracheal intubation in healthy dogs. *Vet. Anaesth. Analg* 45, 720–728.
- Jiménez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet. Anaesth. Analg* 39, 151–159.
- Kennedy MJ, Smith LJ (2015) A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 42, 350–359.
- Lamont L, Mathews K (2007) Opioids, nonsteroidal antiinflammatories, and analgesic adjuvants. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (4th edn). Tranquilli W, Thurmon J, Grimm K (eds). Blackwell, Ames, IA, USA. pp. 241–271.
- Liao P, Sinclair M, Valverde A et al. (2017) Induction dose and recovery quality of propofol and alfaxalone with or without midazolam coinduction followed by total intravenous anesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1016–1026.
- Maddern K, Adams VJ, Hill NA, Leece EA (2010) Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet Anaesth Analg* 37, 7–13.
- Maney JK, Shepard MK, Braun C et al. (2013) A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 237–244.

- Minghella E, Auckburally A, Pawson P et al. (2016) Clinical effects of midazolam or lidocaine co-induction with a propofol target-controlled infusion (TCI) in dogs. *Vet Anaesth Analg* 43, 472–481.
- Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 451–462.
- Muir WW III, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155–1160.
- Muñoz KA, Robertson SA, Wilson DV (2017) Alfaxalone alone or combined with midazolam or ketamine in dogs: intubation dose and select physiologic effects. *Vet Anaesth Analg* 44, 766–774.
- Pypendop BH, Ranasinghe MG, Pasloske K (2018) Pharmacokinetics of alfaxalone infusions, context-sensitive half-time and recovery times in male neutered cats. *Vet Anaesth Analg* 45, 630–639.
- Quirós-Carmona S, Navarrete R, Dominguez JM et al. (2017) A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. *Vet Anaesth Analg* 44, 228–236.
- Reed RA, Seddighi MR, Odoi A et al. (2015) Effect of ketamine on the minimum infusion rate of propofol needed to prevent motor movement in dogs. *Am J Vet Res* 76, 1022–1030.
- Seddighi R, Egger CM, Rohrbach BW et al. (2011) The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. *Vet Anaesth Analg* 38, 195–202.
- Seliškar A, Nemec A, Roškar T, Butinar J (2007) Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *Vet Rec* 160, 85–91.
- Seo JI, Han SH, Choi R et al. (2015) Cardiopulmonary and anesthetic effects of the combination of butorphanol, midazolam and alfaxalone in Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg* 42, 304–308.
- Solano AM, Pypendop BH, Boscan PL, Ilkiw JE (2006) Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 67, 21–25.
- Suarez MA, Dziki BT, Stegmann FG, Hartman M (2012) Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 236–244.
- Zapata A, Laredo FG, Escobar M et al. (2018) Effects of midazolam before or after alfaxalone for co-induction of anaesthesia in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 45, 609–617.

Received 26 March 2019; accepted 6 October 2019.

Available online xxx

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.10.010>.



**Attitudes of Spanish-speaking veterinary anaesthetists
towards use of total intravenous anaesthesia (TIVA) in
dogs: a survey study.**

Journal:	<i>Veterinary Anaesthesia and Analgesia</i>
Manuscript ID	VAA-20-0020
Article Type:	Research Study
Keywords:	Total intravenous anaesthesia, Dog, Survey

SCHOLARONE™
Manuscripts

Attitudes of Spanish-speaking veterinary anaesthetists towards use of total intravenous anaesthesia (TIVA) in dogs: a survey study.

Word count introduction through discussion: 2979 words.

Abstract (289 words)

Objectives To describe Spanish-speaking veterinary anaesthetists' attitudes towards use of total intravenous anaesthesia (TIVA) in dogs.

Study design Online anonymous survey.

Population Data from 300 answered surveys.

Methods An anonymous questionnaire was sent via e-mail to members of veterinary anaesthesia and analgesia association mailing lists in Spain, Argentina, Mexico and Chile to gather information on their use, opinions and perceived advantages of TIVA, as well as preferred alternatives to isoflurane for providing general anaesthesia. Logistic regression was used to test for response associations.

Results A total of 275 (92%) respondents had used TIVA (24% rarely, 36% sometimes; 40% very often or always). There was an association between a higher rate of TIVA usage and a low specialisation level, less clinical experience and unavailability of anaesthetic gas scavenging system. The main reasons for not having ever used TIVA were lack of familiarity with the technique (92%), unavailability of infusion pumps (32%), established institutional anaesthetic protocol (32%), and technical difficulty (20%). When respondents employed TIVA frequently, a higher proportion reported a greater ease of TIVA use (52%) compared to those that disagreed (17%) (OR= 5.2; CI95: 1.7-16.6; $p = 0.004$). More respondents considered TIVA as neither more expensive (60%) (OR= 2.1; CI95: 1.0-4.3; $p = 0.034$), nor more difficult to perform (59%) (OR= 2.5; CI95: 1.3-4.9; $p = 0.006$) nor to manage the equipment (53%) (OR= 3.3; CI95: 1.4-7.8; $p = 0.008$), than

25 inhalation anaesthesia techniques. Considering a potential isoflurane shortage,
26 respondents considered the use of another inhalational agent (59%) as the preferred
27 alternative, followed by TIVA (47%).

28 **Conclusions and clinical relevance** TIVA use is widespread among Spanish-speaking
29 veterinary anaesthetists and its perceived advantages generally increase with TIVA use;
30 however, an inhalational alternative is preferred over TIVA if isoflurane becomes
31 unavailable.

32 **Keywords** total intravenous anaesthesia; dog; survey.

33 **Introduction**

34 Total intravenous anaesthesia (TIVA) is an anaesthetic technique that achieves
35 anaesthetic induction and maintenance solely with intravenous (IV) drugs. In human
36 medicine, including paediatric anaesthesia (Goh et al. 2019), TIVA become routine
37 anaesthetic practice in the 1990's (Miller 1994). However, its use in veterinary medicine
38 remains limited (Waelbers et al. 2009). Advantages of TIVA over volatile anaesthesia
39 include improved haemodynamic stability and anaesthetic recovery quality (Caines et al.
40 2014; Bustamante et al. 2018), as well as avoidance of personnel exposure to inhalational
41 anaesthetics (Irwin et al. 2009). In veterinary patients TIVA disadvantages include
42 respiratory depression (Aguiar et al. 2001), albeit it is easily managed with controlled
43 ventilation. Besides, TIVA is more expensive than inhalational anaesthesia (Waelbers et
44 al. 2009), although cost can be reduced depending on the anaesthetic protocol employed.
45 Veterinary usage of TIVA is thought to be less common than inhalational anaesthesia,
46 although there are no reports assessing this topic in dogs, or veterinarians' attitudes
47 towards TIVA.

48 During a 2018 isoflurane shortage in the United Kingdom (Loeb & Waters 2018), the
49 main inhalational anaesthetic agent used in veterinary medicine (Sano et al. 2018),
50 veterinarians were advised to consider postponing routine procedures until supply was
51 restored. Additionally, increasing concern about the negative impact of inhalational
52 anaesthetics on climate change, with a potential limitation or ban by year 2030 (White &
53 Shelton 2019), requires a search for suitable alternatives to general anaesthesia. The
54 decreased use of TIVA compared to inhalation anaesthesia among veterinarians with an
55 interest in veterinary anaesthesiology also merits exploration. The aim of this survey was
56 to describe veterinary TIVA usage in dogs, as well as to determine the attitudes towards
57 TIVA use of Spanish-speaking veterinarians with an interest in anaesthesia. Our

hypothesis was that the higher perceived cost of TIVA and lack of familiarity with the technique would be potential barriers to TIVA use.

Material and Methods

A web-based questionnaire (Google Forms; GSuite, USA) was developed based on literature review and clinical experience. First, the survey was piloted among 15 anaesthesiologists at the **** and other veterinary hospitals to ensure it satisfactorily addressed the objectives, had no ambiguous questions and was participant-friendly. Following institutional ethics review and approval (****), the survey was distributed among Spanish-speaking veterinarians with an interest in the field of anaesthesiology. Several veterinary anaesthesiology associations were approached via e-mail and asked to distribute the survey to their members: Spanish Society of Veterinary Anaesthesia and Analgesia (SEAAV), Mexican College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia (CMAAV), Argentinian Association of Veterinary Anaesthesia and Analgesia (AAAVRA) and Society of Veterinary Anaesthesiology of Chile (SAVECH).

The survey website was launched on 25 May 2019 and closed on 14 September 2019. Potential respondents were invited to participate via email, newsletters or social media of the aforementioned veterinary anaesthesiology associations. A reminder was sent 3-4 weeks later. The questionnaire was anonymous, and no personal data were collected. Multiple responses were prevented by use of a Google account log-in requirement. No incentives were offered to respondents. Anonymous consent for the analysis of the data provided was also required.

The questionnaire comprised between 16 and 27 questions, based on individual responses (see Appendix). The survey had three parts: 1) demographic data, 2) use of TIVA in dogs, with two sections: section A (respondents that have used TIVA at least once) and section

B (respondents that have never used TIVA). Section A considered the drugs employed, frequency of use and perceived advantages of TIVA based on their clinical experience and degree of agreement with different statements comparing TIVA and inhalational anaesthesia (attitudes towards TIVA usage). Section B considered reasons for not using TIVA. Finally, part 3) simulated a situation of isoflurane shortage asking for preferred alternatives. Some questions were phrased in a negative sense to identify potential barriers to TIVA use. The questionnaire was designed to be completed within 5 minutes although there was no time limit.

Once the survey was closed, responses were exported to an Excel database for processing (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, USA).

Statistical analysis

Descriptive statistics of the responses was performed. Categorical data were presented as absolute and relative (%) numbers of respondents. For continuous variables, normality of the data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test and continuous data were presented as mean ($\pm$ standard deviation) or median (interquartile ranges [IQR]), as appropriate. To identify possible correlations among questions, a logistic regression analysis was performed: frequency of TIVA use versus demographic data, advantages of TIVA, attitudes towards TIVA or alternative options to isoflurane, and advantages of TIVA versus demographic data. Effect estimates and 95% confidence interval (CI) were calculated and presented as Odds Ratio (OR). Binomial logistic analysis for frequency of TIVA use compared low (response categories 'never' and 'rarely') or high ('very often' and 'always') frequency to 'sometimes'. Respondents that had used TIVA at least sometimes in their clinical activity were designated as frequent users. For the analysis of the advantages of TIVA and attitudes towards TIVA, only frequent users' category was considered. The SPSS program (IBM SPSS Statistics vs.25, IBM corp. USA) and STATA

statistical package (StataCorp, 13.1. USA) were employed. A value of $p < 0.050$ was considered statistically significant.

Results

The questionnaire was sent by email to 310 SEAAV members, 148 AAAVRA members and 50 CMAAV members. Additionally, all four associations shared the questionnaire through their social media. There were 300 entries registered by Google Forms. Of these, 261 (87%) completed all survey questions.

Demographic data

Demographic data regarding gender, years of clinical practice, level of specialization, highest certification in veterinary anaesthesiology and type of workplace are presented in Table 1, and country of practice is presented in Figure 1. The median number of veterinary surgeons working in the respondent's centre was 5 [3-10], of which 2 [1-3] were performing anaesthesia. Respondents reported anaesthetising approximately 6 [4-10] dogs per week. The number of veterinary technicians working in the centre was less than 5 in 223 responses (76%), between 5 and 10 people in 48 (17%) and more than 15 people in 21 (7%). Most respondents, 164 (55%), had no anaesthetic gas scavenging system available, while 78 (26%) had a passive system, 44 (15%) an active system, and 14 (4%) had both systems.

Use of TIVA

A total of 275 (92%) respondents had used TIVA at least once, while 25 (8%) had not. Reasons for not using TIVA are presented in Table 2. Drugs employed, combination of drugs during anaesthetic maintenance, and frequency of TIVA use from 275 respondents that had used TIVA are presented in Table 3.

There was a significant association between high frequency of TIVA use and the level of specialisation (OR= 2.1, CI95: 1.2-3.8; $p = 0.010$), years of clinical experience (OR= 2.6, CI95: 1.3-5.1; $p = 0.006$), the number of veterinarians performing anaesthesia at the centre (OR= 4.1, CI95: 2.0-8.6; $p < 0.001$), and the availability of gas scavenging systems (OR= 5.0, CI95: 2.7-9.2; $p < 0.001$). Consequently, a higher proportion of respondents used TIVA very often or always when: respondents had low degree of specialisation (58%) compared to an intermediate degree (39%) or had less than 5 years of clinical practice (47%) compared to 6-10 years (22%). Also, a higher proportion of respondents used TIVA frequently when there was only one veterinarian performing anaesthesia (61%) compared to three or more veterinarians being available (27%), and when gas scavenging systems were no available (64%) compared to when they were (26%).

Results on perceived TIVA advantages are presented in Figure 2. A higher proportion of respondents using TIVA very often or always reported a high ease of use (52%) compared to those reporting a low ease of use (17%) (OR=5.3; CI95: 1.7-16.6; $p = 0.004$). No additional significant relationships between high frequency of TIVA use and perceived advantages of the technique were found. There were no significant associations between perceived benefits of TIVA and demographic data.

Attitudes of frequent TIVA users to different statements about TIVA

The degree of agreement or disagreement with different statements regarding TIVA use as compared to inhalational anaesthesia are presented in Figure 3. When respondents used TIVA very often or always, a higher proportion disagreed with the higher cost of TIVA (60%) (OR= 2.1, CI95: 1.1-4.3; $p = 0.034$), greater difficulty of the technique (59%) (OR= 2.5, CI95: 1.3-4.9; $p = 0.006$) or of equipment use (53%) (OR= 3.3, CI95: 1.4-7.9, $p = 0.008$), or with the use of TIVA only in specifically-indicated procedures (72%) (OR=7.1, CI95: 3.3-15.0, $p < 0.001$), compared to respondents who agreed. No significant

association was found between frequency of TIVA use and lack of economical affordability of equipment, cardiovascular or respiratory depression, poor anaesthetic plane stability, or longer recovery duration.

Preferred alternatives to isoflurane use

Another inhalational anaesthetic agent was chosen as the first option by 178 (59%) of the respondents, while 118 (39%) chose TIVA as the first option, and 141 (47%) as the second option. Deep sedation or interruption of anaesthesia services were chosen as lower preference options. Within respondents with a low frequency of TIVA use (never or rarely), a higher proportion indicated another inhalation anaesthetic as the first alternative option compared to choosing it as a third option (44% vs 6%, respectively) (OR=11.7, CI95: 1.5-91.6; $p = 0.019$) and a lower proportion of respondents indicated TIVA as the first option compared to a second option (19% vs 44%) (OR=3.6; CI95: 1.5-8.3; $p = 0.003$) when they used TIVA rarely. More respondents with a high frequency of TIVA use (very often or always) selected TIVA as the first option (63%) (OR= 3.6, CI95: 1.9-6.7; $p < 0.001$) compared to 26% (OR= 4.7, CI95: 2.5-10.0; $p < 0.001$) of respondents considering another inhalation anaesthetic the first option.

Discussion

Total intravenous anaesthesia remains a valuable option for veterinary anaesthesia although the lack of familiarity with this technique not only limits its use but also its perceived benefits. Although TIVA use is not the preferred method for providing general anaesthesia to canine patients by veterinary anaesthetists, they consider TIVA, overall, as good as inhalational anaesthesia. However, most respondents were reluctant to use TIVA in their routine practice and preferred an alternative method of inhalational anaesthesia when necessary.

Use of TIVA might be linked to the veterinarians' previous experience, with those with less than 5 years of clinical experience being more likely to consider alternative or newer techniques, such as TIVA, than experienced veterinarians, presumably more comfortable with the technique of inhalational anaesthesia they have been using for years. Improved TIVA training in recent years among younger veterinarians may also account for its increased use, although data from the present survey cannot address this question.

Inhalational anaesthesia has been reported to have detrimental effects on exposed personnel such as headache or malaise (Imbernon-Moya et al. 2017). To prevent environmental pollution, scavenging systems are employed to collect and remove anaesthetic gases from the operating room (Sullivan 2017). Interestingly, respondents who did not have these systems used TIVA more frequently and may have reflected an increased concern. The increased professional awareness of the environmental impact of inhalational anaesthetics and how to mitigate it has led the British Association of Anaesthetists to propose alternatives (White & Shelton 2019). One is the use of TIVA. Moreover, Australasian anaesthesiologists perceive TIVA to provide less environmental pollution than inhalational anaesthesia (Lim et al. 2018) and this perception is likely to be similar in other countries.

An unexpected finding was the high rate of respondents that had used TIVA and the frequency of its use, with 36% of respondents using TIVA very often or always in their routine practice. Most of them had a low level of specialization although it remains unclear whether TIVA was provided by repeated boluses or continuous intravenous infusion administration. TIVA use, compared to inhalational anaesthesia, may depend on factors such as equipment or drug availability, which varies between countries, but also on the level of expertise and associated cost. Propofol TIVA is the technique most widely used among our respondents (98%). It is worth noting that alfaxalone is not available in

Latin America (Warne et al. 2015), where almost 60% of the respondents worked. Most respondents used sedatives, other anaesthetics, muscle relaxants and/or analgesic agents during anaesthetic maintenance with propofol or alfaxalone TIVA, thus aiming to provide a balanced anaesthesia. Similarly, opioids, alpha-2 receptor agonists and benzodiazepines are provided during TIVA in people (Goh et al. 2019).

Most of the respondents who had never used TIVA indicated the lack of familiarity with the technique (92%), unavailability of an infusion pump (32%), or the lack of authority to propose the anaesthetic protocol in their workplace (32%) as explanation. Only 12% of respondents considered the higher cost of the technique as a reason for not using TIVA, unlike previous reports (Waelbers et al. 2009). This discrepancy may be related with relevant variations in the cost of the drug between countries. Although allowed, no additional reasons were provided by respondents in the survey even though factors such as a difficult set up (Lim et al. 2018) or lack of training (Hill et al. 2008) have been reported by human anaesthesiologists. In a survey performed among human paediatric anaesthesiologists, 78% of those who used TIVA rarely indicated they would probably use it routinely if they received specific training (Goh et al. 2019). The preference for TIVA delivery in human medicine is based on pharmacokinetic models usually requiring previous training (Lim et al. 2018; Wong et al. 2018) while this approach is mostly unavailable in veterinary medicine.

A high rate of TIVA usage was associated to a perceived ease of administration, likely related to greater experience with TIVA furthering its routine use in canine patients. In human anaesthesiologists the perceived difficult setting up or additional efforts required for TIVA usage were modified by its increasing frequency of use (Wong et al. 2018). However, in the present study, this increase did not improve the perception of other issues

228 related to effects on the patient, such as cardiovascular stability or recovery
229 characteristics.

230 The present survey negatively formulated some statements against TIVA as compared to
231 inhalational anaesthesia in which disagreement would be considered a positive
232 consideration for TIVA technique. Among respondents who used TIVA frequently, most
233 of them disagreed with the higher cost of TIVA, or the difficulty of the technique and
234 equipment use, all of which are technical issues unrelated with the patient. This suggests
235 that a greater experience with TIVA may reduce or limit potential technical barriers to its
236 use, as has occurred in human medicine (Wong et al. 2018). Conversely, patient-related
237 factors, such as cardiovascular or respiratory depression, were not associated with the
238 level of TIVA use. These results may suggest that the user's perception on subjective
239 issues (difficulty of use, hospital facilities and permitted costs) has a greater influence on
240 the frequency of TIVA use than patient-related issues. It has been suggested that barriers
241 to TIVA usage may be related to the operator's confidence and experience rather than
242 evidence (Lim et al. 2018; Wong et al. 2018; Goh et al. 2019). Specialised training in
243 anaesthesia is largely focussed on inhalational anaesthesia as the gold standard for general
244 anaesthesia while TIVA is framed as an alternative (White & Shelton 2019), thus
245 probably discouraging its use (Wong et al. 2018). Since respondents were from different
246 countries, a standardised training in TIVA usage could not be determined although an
247 increased level of specialisation in this technique is likely to have increased their
248 knowledge and, consequently, TIVA usage, as already reported among human
249 anaesthesiologists (Goh et al. 2019).

250 Nearly 60% of respondents chose inhalational anaesthesia over TIVA (39%) as their first
251 option for anaesthesia as an alternative to isoflurane unavailability. Not surprisingly, this
252 preference was inversely related with the rate of TIVA usage, suggesting that

veterinarians using TIVA less often would feel more comfortable with an alternative means of providing inhalation anaesthesia, despite increased costs. Subjective reasoning cannot be ruled out when choosing TIVA as the first anaesthetic maintenance alternative since this decision is likely to be more common among veterinarians who are more confident with the technique and drug employed and thus consider it safer for the patient (Wong et al. 2018). However, another reason for choosing TIVA instead of an alternative inhalational agent by veterinarians may involve the lack of the necessary equipment, such as a sevoflurane vaporiser. Such possibility was not explored by the questionnaire.

Limitations to any survey-based research include factors such as difficult population sizing and the online total response rate of populations (Wright 2017). It was not possible to verify how many veterinarians received the survey through social media and membership in anaesthesia societies was neither required nor asked when completing the survey. Surveys also suffer from a self-selection bias, since respondents in favour or against the object of the survey may be more prone to complete the survey, leading to polarised views (Thompson et al. 2003). Consequently, results cannot be generalised (Wright 2017). Additionally, questionnaire design may bias the scope of the questions, since respondents were not allowed to enter free text to respond some of the questions, which could have provided additional although more heterogeneous information. Moreover, questions regarding administration mode were not included and consequently meaningful comparisons could not be made. Finally, these results do not allow us to establish a causal relation regarding TIVA usage. However, the objective of this survey was to provide information on the attitudes towards TIVA usage from veterinarians with an interest in anaesthesia, and highlighted key areas requiring further investigation. Therefore, the aim was not to determine specific factors accounting for a lower use of TIVA compared to inhalational anaesthesia.

278 In conclusion, the use of TIVA is widespread among Spanish-speaking veterinarians with
279 interest in veterinary anaesthesia. Increased TIVA usage may increase its perceived ease
280 of use and may also limit potential technical barriers such as a higher cost or increased
281 TIVA technique or equipment difficulties. However, most veterinarians do still prefer
282 inhalational anaesthesia to provide anaesthesia to dogs.

For Peer Review

References

- Aguiar AJ, Luna SPL, Oliva VN et al. (2001) Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Vet Anaesth Analg* 28, 220-224.
- Bustamante R, Aguado D, Cediell R et al. (2018) Clinical comparison of the effects of isoflurane or propofol anaesthesia on mean arterial blood pressure and ventilation in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia. *Vet J* 233, 49-54.
- Caines D, Sinclair M, Valverde A et al. (2014) Comparison of isoflurane and propofol for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 41, 468-479.
- Goh AN, Bagshaw O, Courtman S (2019) A follow-up survey of total intravenous anesthesia usage in children in the U.K. and Ireland. *Paediatr Anaesth* 29, 180-185.
- Hill M, Peat W, Courtman S (2008) A national survey of propofol infusion use by paediatric anaesthetists in Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth* 18, 488-493.
- Imbernon-Moya A, Sanjuan-Alvarez M, Ortiz-de Frutos FJ et al. (2017) Environmental exposure of sevoflurane in healthcare workers. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 64, 539-540.
- Irwin MG, Trinh T, Yao CL (2009) Occupational exposure to anaesthetic gases: a role for TIVA. *Expert Opin Drug Saf* 8, 473-483.
- Lim A, Braat S, Hiller J et al. (2018) Inhalational versus propofol-based total intravenous anaesthesia: practice patterns and perspectives among Australasian anaesthetists. *Anaesth Intensive Care* 46, 480-487.
- Loeb J, Waters A (2018) Isoflurane shortage causes alarm in vets. *Vet Rec* 183, 704.

- 308 Miller DR (1994) Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Can J Anaesth*
309 41, 639-651.
- 310 Sano H, Barker K, Odom T et al. (2018) A survey of dog and cat anaesthesia in a sample
311 of veterinary practices in New Zealand. *N Z Vet J* 66, 85-92.
- 312 Sullivan R (2017) Waste gas scavenging in the work place: active vs. passive. *Lab Anim*
313 (NY) 46, 438-439.
- 314 Thompson LF, Surface EA, Martin DL et al. (2003) From paper to pixels: Moving
315 personnel surveys to the Web. *Pers Psychol* 56, 197-227.
- 316 Waelbers T, Vermoere P, Polis I (2009) Total intravenous anesthesia in dogs. *Vlaams*
317 *Diergeneeskundig Tijdschrift* 78, 160-169.
- 318 Warne LN, Beths T, Whitem T et al. (2015) A review of the pharmacology and clinical
319 application of alfaxalone in cats. *Vet J* 203, 141-148.
- 320 White SM, Shelton CL (2019) Abandoning inhalational anaesthesia. *Anaesthesia Epub*
321 ahead of print.
- 322 Wong GTC, Choi SW, Tran DH et al. (2018) An international survey evaluating factors
323 influencing the use of total intravenous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 46,
324 332-338.
- 325 Wright KB (2017) Researching Internet-Based Populations: Advantages and
326 Disadvantages of Online Survey Research, Online Questionnaire Authoring
327 Software Packages, and Web Survey Services. *Journal of Computer-Mediated*
328 *Communication* 10.

Table 1. Demographic data of respondents: gender, years of clinical experience, level of specialization in veterinary anaesthesiology, highest certification held in veterinary anaesthesiology and type of workplace. The level of specialisation is divided into Low: partial dedication to veterinary anaesthesia without Diploma status from the American or European Colleges of Veterinary Anaesthesia and Analgesia (ACVAA or ECVAA, respectively); Intermediate: exclusive dedication to veterinary anaesthesia without Diploma status; and High: exclusive dedication to veterinary anaesthesia with Diploma status. Results are expressed as number of respondents (n) and percentage (%) of total responses obtained (N).

Variable	Category	Respondents (%)	Respondents (n)	Responses (N)
Gender	Male	52	155	298
	Female	48	143	
Years of clinical experience	< 5 years	39	117	299
	6-10 years	30	89	
	>11 years	31	93	
Level of specialisation	Low	48	143	300
	Intermediate	44	133	
	High	8	24	
Highest certification held in veterinary anaesthesiology	None	15	44	300
	CPD	4	12	
	PhD	2	7	
	Anaesthesia internship	19	56	
	Postgraduate course	30	90	

	National certification	17	53	
	Anaesthesia resident	5	14	
	Anaesthesia Diploma	8	24	
Type of	Public	18	54	300
workplace	Private	82	246	

Table 2. Stated reasons for not using total intravenous anaesthesia (TIVA) from respondents that have never used this technique (N=25); respondents could choose more than one option. Results are expressed as number (n) and percentage (%) of respondents that selected the indicated reason.

Reason	Respondents (%)	Respondents (n)
Lack of familiarity with TIVA	92	23
Lack of equipment (infusion pump)	32	8
Established anaesthetic protocol at the workplace	32	8
Greater difficulty of TIVA	20	5
Higher cost of TIVA	12	3
Greater cardiovascular depression of TIVA	8	2
TIVA contraindicated in patient or procedure	4	1
Greater respiratory depression of TIVA	4	1
Longer recovery after TIVA	0	0

Table 3. Use of total intravenous anaesthesia (TIVA): drugs employed, combination of the main anaesthetic agent with another anaesthetic, sedative, muscle relaxant or analgesic agent and frequency of TIVA use by respondents that had used TIVA at least once during their clinical practice (N=275). Results are expressed as number of respondents (n) and percentage (%) from total of responses obtained (N).

Variable	Category	Respondents	Respondents	Responses
		(%)	(n)	(N)
Drugs employed	Propofol	85	231	273
	Alfaxalone	2	7	
	Both	13	35	
Combination of drugs during anaesthetic maintenance	Yes	90	245	273
	No	10	28	
Frequency of TIVA use	Never or rarely	24	66	275
	Sometimes	40	109	
	Very often or	36	100	
	always			

Figure 1. Respondents' (%) country of practice of the survey on attitudes of Spanish-speaking veterinary anaesthetists towards use of total intravenous anaesthesia (TIVA) in dogs (N=294). Data represent country of practice >1% of respondents.

Figure 2. Respondents' (%) perceived advantages of total intravenous anaesthesia (TIVA) during their clinical experience (N=275). Bars display each perceived advantage, as follows: Low (none / low), High (moderate / high).

Figure 3. Respondents' (%) attitudes towards total intravenous anaesthesia (TIVA) compared to inhalational anaesthesia (N=275). Bars display the degree of agreement or disagreement with different statements about TIVA compared to inhalational anaesthesia: Agree (strongly agree / agree), Undecided, and Disagree (strongly disagree / disagree).

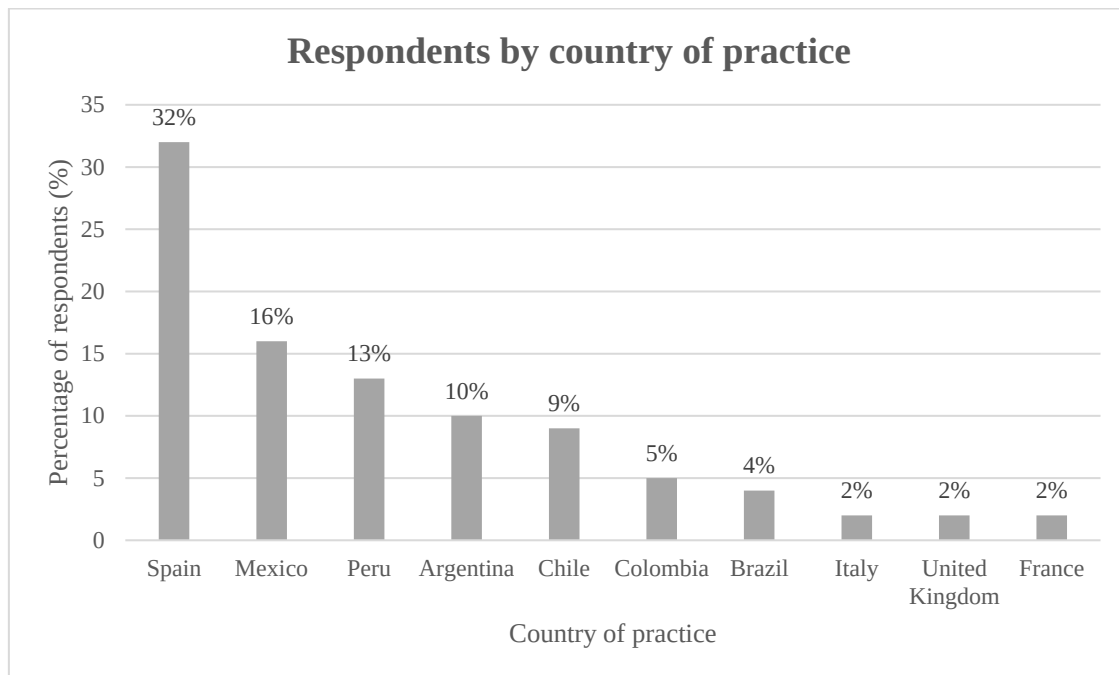


Figure 1.

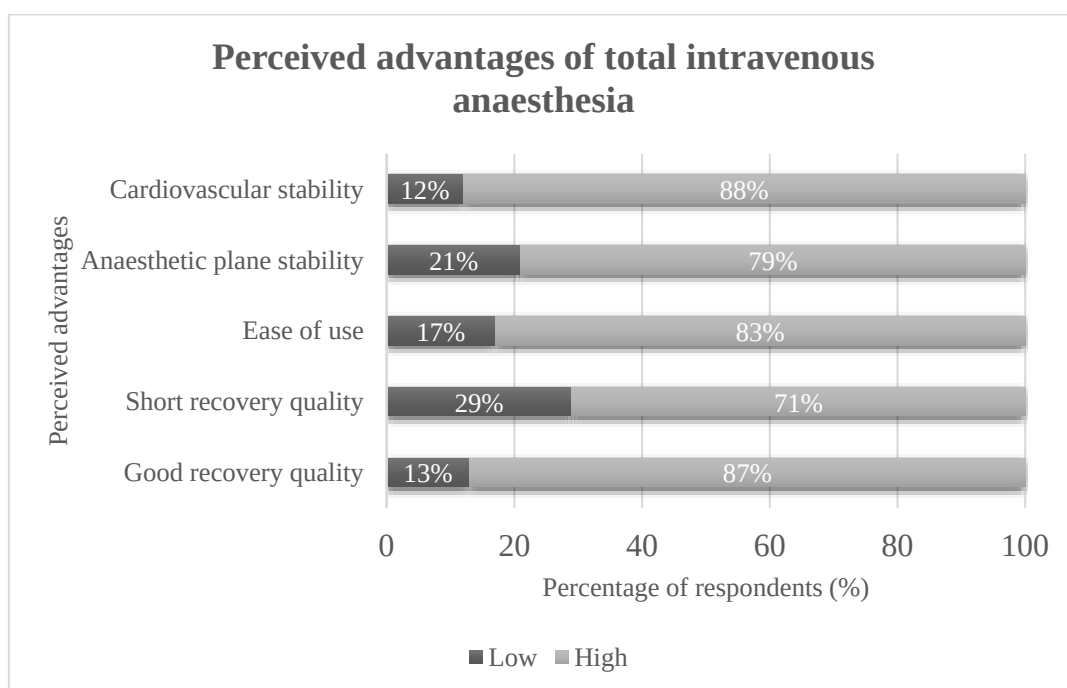


Figure 2.

Attitudes of respondents about total intravenous anaesthesia (TIVA) compared to inhalational anaesthesia in dogs

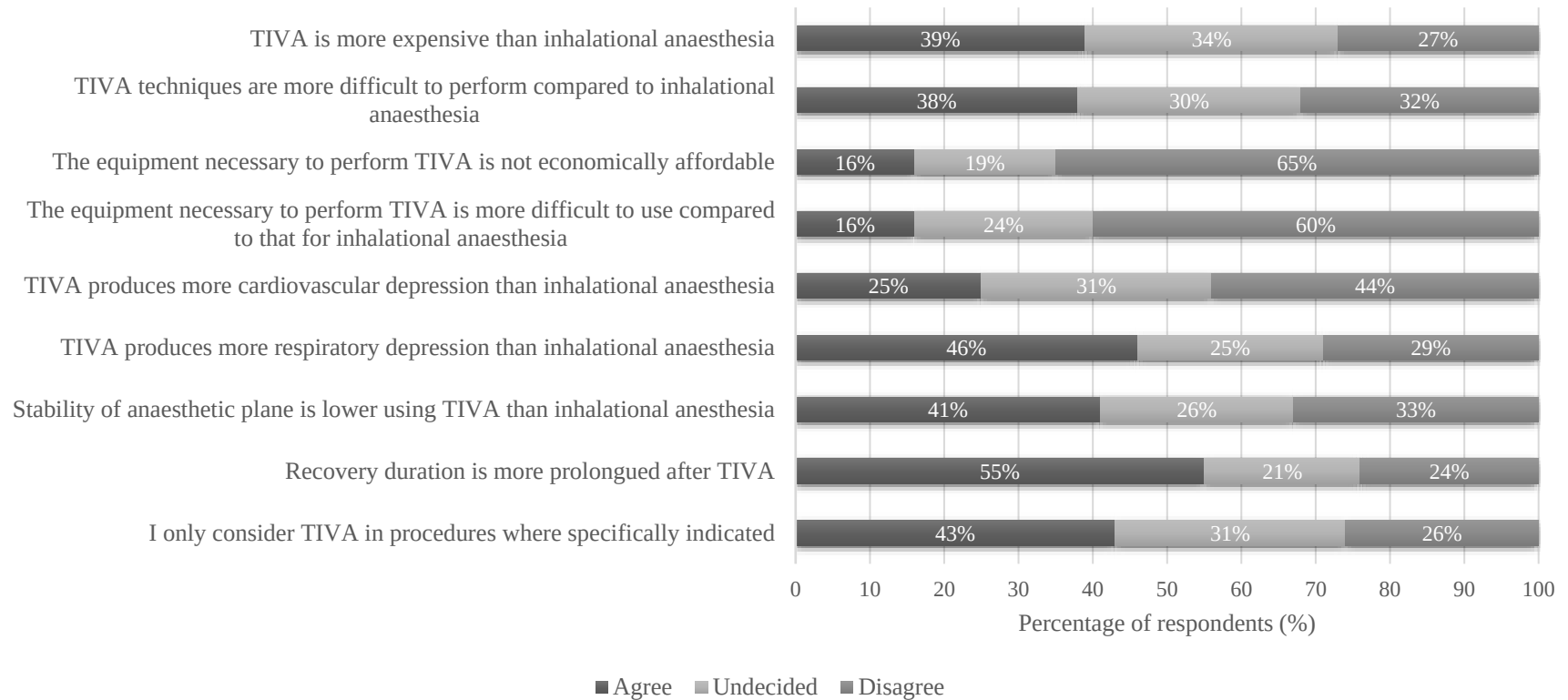


Figure 3.